



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119848** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 471/06 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 29/00
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2015 10087</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.03.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.08.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/794,812</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2016, Бюл.№ 5</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2019, Бюл.№ 16</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2014/027872, 14.03.2014</p>	<p>(72) Винахідник(и): Комбс Ендрю П. (US), Спаркс Річард Б. (US), Мадускуї Томас П. мол. (US), Роджерс Джеймс Д. (US)</p> <p>(73) Власник(и): ІНСАЙТ ХОЛДИНГС КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/144679 A1, 16.12.2010 EP 0 732 334 A1, 18.09.1996 DAVID S. HEWINGS ET AL., "Progress in the Development and Application of Small Molecule Inhibitors of Bromodomain-Acetyl-lysine Interactions", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (20121126), vol. 55, no. 22, pages 9393-9413 EAN-MARC GARNIER ET AL., "BET bromodomain inhibitors: a patent review", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS (20140201), vol. 24, no. 2, pages 185-199 DANIEL GALLENKAMP ET AL., "Bromodomains and Their Pharmacological Inhibitors", CHEMMEDCHEM (20140304), vol. 9, no. 3, pages 438-464</p>
---	--

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ЯК ІНГІБІТОРИ БІЛКІВ БЕТ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується трициклічних гетероциклів, які являють собою інгібітори білків БЕТ, таких як BRD2, BRD3, BRD4 та BRD-t, та є застосовуваними при лікуванні таких захворювань як рак.

UA 119848 C2

Область техніки

Цей винахід відноситься до трициклічних гетероциклів, які є інгібіторами білків BET, таких як BRD2, BRD3, BRD4 та BRD-t, та застосовні при лікуванні таких захворювань, як рак.

Рівень техніки

5 Геноми еукаріотичних організмів у межах ядра клітини є високоорганізованими. ДНК упакована у хроматин шляхом обгортання навколо ядра гістонових білків, для того, щоб утворити нуклеосому. Ці нуклеосомы додатково ущільнюються за допомогою агрегації та складаються для утворення висококонденсованої структури хроматину. Можливий діапазон різних станів конденсації, а щільність цій структурі змінюється під час клітинного циклу, бувши найбільш компактною в процесі клітинного поділу. Структура хроматину відіграє важливу роль у регуляції транскрипції генів шляхом регулювання доступу білка до ДНК. Структура хроматину керується серією посттрансляційних модифікацій гістонових білків, головним чином, в межах хвостів гістонів H3 та H4, що виходять за рамки структури ядра нуклеосомы. Ці оборотні модифікації включають ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убіквітінування та СУМОїлювання. Ці епігенетичні маркери записуються та стираються специфічними ферментами, які змінюють специфічні залишки в межах хвоста гістону, тим самим формуючи епігенетичний код. Інші ядерні білки зв'язуються з цими маркерами та впливають на продукти, передбачені цією інформацією, за допомогою регулювання структури хроматину та транскрипції генів. Дані, що накопичуються, пов'язують генетичні зміни в генах, які кодують епігенетичні модифікатори та регулятори, що призводять до аномальних маркерів гістонів при таких захворюваннях, як нейродегенеративні розлади, захворювання обміну речовин, запалення та рак.

Ацетилювання гістонів, як правило, пов'язано з активацією транскрипції генів, тоді як модифікація послаблює взаємодію між ДНК та гістоновими білками, що відкриває більш широкий доступ до ДНК за допомогою транскрипційного апарату. Специфічні білки зв'язуються з ацетильованими залишками лізину в межах гістонів для "зчитування" епігенетичного коду. Висококонсервативний модуль білка, званий бромодоменом, зв'язується з ацетильованими залишками лізину в гістонах та інших білках. В геномі людини існує більш ніж 60 білків, що містять бромодомени.

30 Родина BET (бромодомени та екстра) бромодомени, що містить білки, включає 4 білка (BRD2, BRD3, BRD4 та BRD-t), які поділяють консервативну структурну організацію, що містить тандемні N-кінцеві бромодомени, здатні зв'язуватися з ацетильованими залишками лізину гістонів та інших білків. BRD2, BRD3 та BRD4 експресуються повсюдно, тоді як BRD-t обмежений статевими клітинами. Білки BRD відіграють істотні, але не пересічні ролі в регуляції транскрипції генів та контролі росту клітин. Білки BET пов'язані з великими білковими комплексами, в тому числі медіатором, ФАП та комплексом суперелонгації, які регулюють багато аспектів генної транскрипції. Білки BRD2 та BRD4, як було показано, залишаються в комплексі з хромосомами під час мітозу та є необхідними для промотування транскрипції критичних генів, у тому числі циклін D та 3-Мус, які ініціюють клітинний цикл. Mochizuki et al., J. Biol. Chem. 2008, 283, 9040-9048. BRD4 має важливе значення для рекрутингу комплексу трансляційного фактора елонгації В білка до промоторів індукцибельних генів, що призводить до фосфорилування РНК полімерази II та стимулює продуктивну транскрипцію та елонгацію гена. Jang et al., Mol. Cell, 2005, 19, 523-534. В деяких випадках активність кінази BRD4 може безпосередньо фосфорилувати та активувати РНК-полімеразу II. Devaiah et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA. 2012, 109, 6927-6932. Клітини, позбавлені BRD4, демонструють порушений розвиток клітинного циклу. BRD2 та BRD3, як повідомляється, асоціюються з гістонами, поряд з генами, що активно транскрибуються, та можуть бути залучені до сприяння елонгації транскрипції. Leroy et al., Mol. Cell, 2008, 30, 51-60. На додаток до ацетильованих гістонів, білки BET, як було показано, вибірково зв'язуються з ацетильованими транскрипційними факторами, у тому числі субодиницею RelA NF-kB та GATA1, таким чином безпосередньо регулюючи транскрипційну активність цих білків контролювати експресію генів, що беруть участь у запаленні та гемопоетичній диференціації. Huang et al., Mol. Cell Biol., 2009, 29, 1375-1387; Lamonica et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 2011, 108, E159-168.

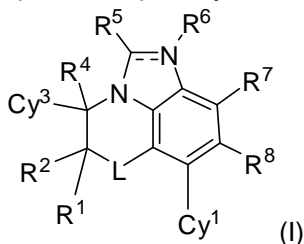
55 Рекурентна транслокація за участю NUT (ядерний білок в яєчках) із BRD3 або BRD4, для того, щоб утворити новий гібридний онкоген, BRD-NUT, виявлена у вкрай злоякісній формі епітеліального новоутворення. French et al., Cancer Res., 2003, 63, 304-307; French et al., J. Clin. Oncol., 2004, 22, 4135-4139. Селективна абляція зазначеного онкогена відновлює нормальну клітинну диференціацію та повністю змінює онкогенний фенотип. Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468, 1068-1073. Генетичний нокдаун BRD2, BRD3 та BRD4, як було показано, погіршує зростання та життєздатність широкого діапазону гематологічних та солідних пухлинних клітин.

Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524-528; Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917. Крім ролі у випадку раку, білки БЕТ регулюють запальні реакції на бактеріальний виклик, а мишача модель гіпоморфа BRD2 продемонструвала значно нижчі рівні цитокінів та захист від ожиріння, індукованого діабетом. Wang et al., Biochem. J., 2009, 425, 71-83; Belkina et al., J. Immunol. 102838, публікація онлайн перед друком, 18 лютого 2013. Крім того, деякі віруси застосовують ці білки БЕТ для зв'язування їх геномів з хроматином клітини-хазяїна, в якості частини процесу реплікації вірусу або застосування білків БЕТ для полегшення транскрипції та репресії вірусного гена. You et al., Cell, 2004, 117, 349-60; Zhu et al., Cell Reports, 2012, 2, 807-816.

Відповідно, існує потреба у сполуках, що модулюють активність родини білків БЕТ, в тому числі BRD2 BRD3 та BRD4, що можуть бути застосовані для лікування пов'язаних з білками БЕТ захворювань, таких як рак. Сполуки за винаходом допомагають задовольнити цю потребу.

Суть винаходу

Цей опис пропонує, *inter alia*, сполуку Формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль; де змінні мають значення, наведені нижче.

Цей опис також пропонує композицію, що містить сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Цей опис також пропонує способи лікування рака та інших захворювань, що включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Деталі одного або більше варіантів реалізації винаходу викладені у наведеному нижче описі. Інші ознаки, цілі та переваги будуть очевидні з опису та формули винаходу.

Детальний опис винаходу

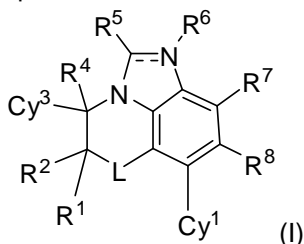
У випадку термінів "наприклад" та "такий як" та їх граматичних еквівалентів, фразу "і без обмеження" розуміють таким чином, як вказано далі, якщо явно не вказано інше.

Форми однини включають посилання на множину, якщо з контексту явно не випливає інше.

Термін "близько" означає "приблизно" (наприклад, плюс або мінус приблизно 10 % вказаного значення).

I. Сполуки

Цей опис відноситься до, *inter alia*, сполуки такої, що інгібує білок БЕТ, сполуки Формули (I):



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

--- являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

L являє собою CR^{9a}R^{9a}, O, S, SO або SO₂;

Cy¹ обраний із фенілу або 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл або 5-6-членний гетероарил Cy¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹¹;

R¹ та R² незалежно обрані з H, галогену, CN, OH, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, де вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл R¹ та R² необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

запропоновані ані R^1 , ані R^2 не являють собою Cl, Br, I, CN або OH, за умови, що L являє собою O або S;

альтернативно, R^1 та R^2 , разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, об'єднані для утворення C_{3-7} -циклоалкільної групи, де вказана циклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{20} ;

Su^3 обраний із фенілу, C_{3-7} -циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обраних із N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл, C_{3-7} -циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл Su^3 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} , де циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 5-10-членної гетероарильної групи або циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 4-10-членної гетероциклоалкільної групи необов'язково окиснений;

R^4 являє собою H, $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $C(=O)R^{14a}$, $C(=O)OR^{14a}$ або C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, $NR^{14a}R^{14b}$, OR^{14a} , SR^{14a} , CN, $C(=O)R^{14a}$, $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $C(=O)OR^{14a}$, $OC(=O)R^{14b}$, $OC(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)OR^{14b}$, $S(=O)R^{14a}$, $S(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $S(=O)_2R^{14a}$, $NR^{14a}S(=O)_2R^{14b}$ та $S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$;

R^5 обраний із $=O$ та $=S$, за умови, що $C \equiv N$ являє собою одинарний зв'язок,

альтернативно, якщо $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, то R^5 обраний із H, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -галогеналкілу, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)OR^{15a}$, фенілу, C_{3-7} -циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, феніл, C_{3-7} -циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл R^5 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{15} ;

R^6 обраний із H, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -алкокси та C_{1-6} -галогеналкілу, де кожний вказаний алкіл, алкеніл та алкініл R^6 незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{16} ;

альтернативно, R^6 обраний із C_{6-10} -арилу, C_{3-7} -циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C_{6-10} -арил, C_{3-7} -циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^6 незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;

R^7 обраний із H, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -галогеналкілу, фенілу, C_{3-7} -циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група R^7 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{17} ;

R^8 обраний із H, C_{1-3} -алкілу, C_{2-3} -алкенілу, C_{2-3} -алкінілу, C_{1-3} -галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$, де вказаний C_{1-3} -алкіл R^8 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{18} ;

R^9 та R^{9a} незалежно обрані з H, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} незалежно в кожному випадку є обраним із H, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$, де вказаний C_{1-3} -алкіл необов'язково заміщений на OH;

R^{13} незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -галогеналкілу, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де вказаний C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл та C_{2-6} -алкініл R^{13} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

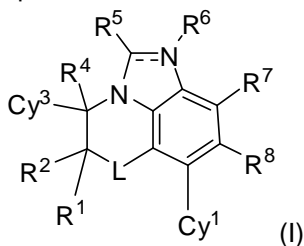
R^{15} незалежно в кожному випадку є обраним із H, C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ та $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{3-7} -циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл,

- феніл та 5-6-членний гетероарил незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, OC(=O)R^{b5}, OC(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)R^{b5}, NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)OR^{a5}, S(=O)R^{b5}, S(=O)NR^{c5}R^{d5}, S(=O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}, S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу та C₃₋₇циклоалкілу;
- 5 R^{14a} та R^{14b} незалежно в кожному випадку обрані з Н та C₁₋₆алкілу, де вказаний C₁₋₆алкіл R^{14a} та R^{14b} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R²⁰;
або R^{14a} та R^{14b} разом із атомом N, до якого він приєднаний, утворює 4-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R²⁰;
- 10 R^{15a} та R^{15b} незалежно в кожному випадку обрані з Н та C₁₋₆алкілу, де вказаний C₁₋₆алкіл R^{15a} та R^{15b} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R²⁰;
або R^{15a} та R^{15b} разом із атомом N, до якого він приєднаний, утворює 4-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R²⁰;
- 15 R¹⁶ незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OH, OR^{a6}, SR^{a6}, C(=O)R^{b6}, C(=O)NR^{c6}R^{d6}, C(=O)OR^{a6}, OC(=O)R^{b6}, OC(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)R^{b6}, NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)OR^{a6}, S(=O)R^{b6}, S(=O)NR^{c6}R^{d6}, S(=O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(=O)₂R^{b6} та S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}, C₆₋₁₀арилу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалکیلної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R¹⁶ незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R²⁰;
- 20 R¹⁷ та R¹⁸ незалежно в кожному випадку обрані з галогену, C₁₋₄ алкілу, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C(=O)OR^a та NR^cC(=O)R^a;
- R^a, R^c та R^d, незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C(O)R^e, S(=O)₂R^f,
25 C(=O)NR^gR^h та фенілу, необов'язково заміщені C₁₋₄алкокси;
R^b в кожному випадку являє собою C₁₋₆алкіл;
R^e в кожному випадку являє собою C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений групою, обраною з фенілу, C₁₋₄ алкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно та C₂₋₈діалкіламіно;
- R^f являє собою C₁₋₄алкіл;
- 30 R^g та R^h незалежно в кожному випадку обрані з Н та C₁₋₄алкілу;
R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} та R^{d1} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} та R^{d1}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
- 35 R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} та R^{d3} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} та R^{d3}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a4}, SR^{a4}, C(=O)R^{b4}, C(=O)NR^{c4}R^{d4}, C(=O)OR^{a4}, OC(=O)R^{b4}, OC(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)R^{b4}, NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)OR^{a4}, S(=O)R^{b4}, S(=O)NR^{c4}R^{d4}, S(=O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(=O)₂R^{b4} та S(=O)₂NR^{c4}R^{d4};
- 40 R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} та R^{d4} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} та R^{d4}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
- 45 R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} та R^{d5} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₆циклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} та R^{d5}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
або R^{c5} та R^{d5} разом із атомом N, до якого він приєднаний, утворює 4-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
- 50 R^{a6}, R^{b6} та R^{d6} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a6}, R^{b6} та R^{d6}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
- 55 альтернативно, R^{c6} та R^{d6} разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, що містить карбон, нітроген та O, 1 або 2 додаткових гетероатома, обрані з N, O та S, де вказана 4-7-членна гетероциклоалکیلна група необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;
- 60 R^{b6} незалежно в кожному випадку є обраним із C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та

1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰; та

R²⁰ в кожному випадку є незалежно обраним із H, галогену, OH, CN, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтію, C₁₋₄алкіламіно, ди(C₁₋₄алкіл)аміно, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкіл-C(=O)-, C₁₋₄алкіл-C(=O)O-, C₁₋₄алкіл-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, C₁₋₄алкіл-NHC(=O)-, ди(C₁₋₄алкіл)NC(=O)-, C₁₋₄алкіл-C(=O)NH-, C₁₋₄алкіл-O-C(=O)NH-, C₁₋₄алкіл-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)-, ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)₂- та ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)₂-.

Цей опис відноситься до, *inter alia*, сполуки такої, що інгібує білок БЕТ, сполуки Формули (I):



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

== являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

L являє собою CR⁹R^{9a}, O, S, SO або SO₂;

Cy¹ обраний із фенілу або 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл або 5-6-членний гетероарил Cy¹ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹¹;

R¹ та R² незалежно обрані з H, галогену, CN, OH, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, де вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл R¹ та R² необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

запропоновані ані R¹, ані R² не являють собою Cl, Br, I, CN або OH, за умови, що L являє собою O або S;

альтернативно, R¹ та R², разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, можуть бути об'єднані для утворення C₃₋₇циклоалкільної групи, де вказана циклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R²⁰;

Cy³ обраний із фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обраних із N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл Cy³ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹³, де циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 5-10-членної гетероарильної групи або циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 4-10-членної гетероциклоалкільної групи необов'язково окиснений;

R⁴ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R⁵ обраний із =O та =S, за умови, що C==N являє собою одинарний зв'язок,

альтернативно, якщо C==N являє собою подвійний зв'язок, то R⁵ обраний із H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, NR^{15a}R^{15b}, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, феніл, C₃₋₇циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R⁵ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹⁵;

R⁶ обраний із H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний алкіл, алкеніл та алкініл R⁶ незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R¹⁶;

альтернативно, R⁶ обраний із C₆₋₁₀арилу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний

гетероциклоалкіл R^6 незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;

R^7 обраний із H, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група R^7 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{17} ;

R^8 обраний із H, C_{1-3} алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу, C_{1-3} галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$, де вказаний C_{1-3} алкіл R^8 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{18} ;

R^9 та R^{9a} незалежно обрані з H, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} незалежно в кожному випадку є обраним із H, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл R^{13} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ та $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{15a} та R^{15b} незалежно обрані з H та C_{1-6} алкілу, де вказаний алкіл R^{15a} та R^{15b} необов'язково заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R^{20} ;

R^{16} незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ та $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^{16} незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;

R^{17} та R^{18} незалежно в кожному випадку обрані з галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c та R^d незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу;

R^b в кожному випадку являє собою C_{1-6} алкіл;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ та $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} та R^{d6} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу

та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a6} , R^{c6} та R^{d6} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

альтернативно, R^{c6} та R^{d6} разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть бути об'єднані для утворення 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон, нітроген та 0, 1 або 2 додаткових гетероатома, обрані з N, O та S, де вказана 4-7-членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{b6} незалежно в кожному випадку є обраним із C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ; та

R^{20} в кожному випадку є незалежно обраним із H, галогену, OH, CN, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкіламіно, ди(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкіл-C(=O)-, C_{1-4} алкіл-C(=O)O-, C_{1-4} алкіл-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} алкіл-NHC(=O)-, ди(C_{1-4} алкіл)NC(=O)-, C_{1-4} алкіл-C(=O)NH-, C_{1-4} алкіл-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} алкіл-NHS(=O)-, ди(C_{1-4} алкіл)NS(=O)-, C_{1-4} алкіл-S(=O) $_2$ -, C_{1-4} алкіл-S(=O) $_2$ NH-, $H_2NS(=O)_2$ -, C_{1-4} алкіл-NHS(=O) $_2$ - та ди(C_{1-4} алкіл)NS(=O) $_2$ -.

В деяких варіантах реалізації сполук Формули (I):

--- являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

L являє собою CR^9R^{9a} , O, S, SO або SO_2 ;

Su^1 обраний із фенілу або 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл або 5-6-членний гетероарил Su^1 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{11} ;

R^1 обраний із H, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ та $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл R^1 та R^2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ та $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 обраний із H, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкіл-O- та C_{1-6} галогеналкіл-O-;

запропоновані ані R^1 , ані R^2 не являють собою Cl, Br, I, CN або OH, за умови, що L являє собою O або S;

Su^3 обраний із фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл Su^3 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} ; додатково, де циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 5-10-членної гетероарильної групи або циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 4-10-членної гетероциклоалкільної групи необов'язково окиснений;

R^4 являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R^5 обраний із =O та =S, за умови, що C---N являє собою одинарний зв'язок,

альтернативно, якщо C---N являє собою подвійний зв'язок, то R^5 обраний із H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, $NR^{15a}R^{15b}$, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, феніл, C_{3-7} циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^5 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{15} ;

R^6 обраний із H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний алкіл, алкеніл та алкініл R^6 незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{16} ;

альтернативно, R^6 обраний із C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^6 незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;

R^7 обраний із Н, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група R^7 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{17} ;

R^8 обраний із Н, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкіл-О- та C_{1-6} галогеналкіл-О-;

R^9 та R^{9a} незалежно обрані з Н та C_{1-3} алкілу;

R^{11} незалежно в кожному випадку є обраним із Н, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} незалежно в кожному випадку є обраним із Н, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл R^{13} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} незалежно в кожному випадку є обраним із Н, галогену, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ та $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{15a} та R^{15b} незалежно обрані з Н та C_{1-6} алкілу, де вказаний алкіл R^{15a} та R^{15b} необов'язково заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R^{20} ;

R^{16} незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ та $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^{16} незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;

R^{17} незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c та R^d незалежно в кожному випадку обрані з Н та C_{1-6} алкілу;

R^b в кожному випадку являє собою C_{1-6} алкіл;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ та $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} та R^{d6} незалежно в кожному випадку обрані з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a6} , R^{c6} та R^{d6} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

альтернативно, R^{c6} та R^{d6} разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть бути

об'єднані для утворення 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон, нітроген та O, 1 або 2 додаткових гетероатома, обрані з N, O та S, де вказана 4-7-членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰;

5 R^{b6} незалежно в кожному випадку є обраним із C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R²⁰; та

10 R²⁰ в кожному випадку є незалежно обраним із H, галогену, OH, CN, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкілтію, C₁₋₄алкіламіно, ди(C₁₋₄алкіл)аміно, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкіл-C(=O)-, C₁₋₄алкіл-C(=O)O-, C₁₋₄алкіл-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, C₁₋₄алкіл-NHC(=O)-, ди(C₁₋₄алкіл)NC(=O)-, C₁₋₄алкіл-C(=O)NH-, C₁₋₄алкіл-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)-, ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)₂- та ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)₂-.

В деяких варіантах реалізації сполук Формули (I):

--- являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

L являє собою O;

20 Cy¹ являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний п'ятичленний гетероарил Cy¹ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R¹¹;

25 R¹ обраний із H, F, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, де вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл R¹ та R² необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} та S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

30 R² обраний із H, F та C₁₋₆алкілу;

35 Cy³ обраний із фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл Cy³ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹³; додатково, де циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 5-10-членної гетероарильної групи або циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 4-10-членної гетероциклоалкільної групи необов'язково окиснений;

R⁴ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

40 R⁵ обраний із =O та =S, за умови, що C---N являє собою одинарний зв'язок, альтернативно, якщо C---N являє собою подвійний зв'язок, то R⁵ обраний із H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, NR^{15a}R^{15b}, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R⁵ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹⁵;

45 R⁶ обраний із H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний алкіл, алкеніл та алкініл R⁶ незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R¹⁶;

50 R⁷ обраний із H, галогену, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група R⁷ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R¹⁷;

55 R⁸ обраний із H, галогену, CN, OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкіл-O- та C₁₋₆галогеналкіл-O-;

60 R¹¹ незалежно в кожному випадку є обраним із H, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, галогену, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b та C(=O)NR^cR^d;

- R^{13} незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл R^{13} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ та $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- R^{15} незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ та $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;
- R^{15a} та R^{15b} незалежно обрані з H та C_{1-6} алкілу, де вказаний алкіл R^{15a} та R^{15b} необов'язково заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R^{20} ;
- R^{16} незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ та $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R^{16} незалежно заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R^{20} ;
- R^{17} незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b та $C(=O)NR^cR^d$;
- R^a , R^c та R^d незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу;
- R^b в кожному випадку являє собою C_{1-6} алкіл;
- R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} та R^{d1} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;
- R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ та $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
- R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;
- R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;
- R^{a6} , R^{b6} та R^{d6} незалежно в кожному випадку обрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу та C_{1-6} галогеналкілу, де кожний вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, що утворює R^{a6} , R^{b6} та R^{d6} , незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;
- альтернативно, R^{c6} та R^{d6} разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть бути об'єднані для утворення 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказана 4-7-членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;
- R^{b6} незалежно в кожному випадку є обраним із C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, фенілу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де кожний вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, циклоалкіл, 5-6-членна гетероарильна група та 4-7-членна гетероциклоалкільна група незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ; та
- R^{20} в кожному випадку є незалежно обраним із H, галогену, OH, CN, аміно, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ди(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкіл-C(=O)-, C_{1-4} алкіл-C(=O)O-, C_{1-4} алкіл-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} алкіл-NHC(=O)-

, ди(C₁₋₄алкіл)NC(=O)-, C₁₋₄алкіл-C(=O)NH-, C₁₋₄алкіл-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)-, ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄алкіл-NHS(=O)₂- та ди(C₁₋₄алкіл)NS(=O)₂-.

В деяких варіантах реалізації винаходу:

5 --- являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

L являє собою O;

Sy¹ являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний п'ятичленний гетероарил Sy¹ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R¹¹;

10 R¹ обраний із H, F, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1} та C(=O)OR^{a1};

R² обраний із H, F та C₁₋₆алкілу;

15 Sy³ обраний із фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний феніл, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил та 4-10-членний гетероциклоалкіл Sy³ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹³; додатково, де циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 5-10-членної гетероарильної групи або циклоутворюючий атом нітрогену вказаної 4-10-членної гетероциклоалкільної групи необов'язково окиснений;

20 R⁴ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R⁵ обраний із =O та =S, за умови, що C---N являє собою одинарний зв'язок,

25 альтернативно, якщо C---N являє собою подвійний зв'язок, то R⁵ обраний із H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, NR^{15a}R^{15b}, фенілу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, феніл, C₃₋₇циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклоалкіл R⁵ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R¹⁵;

R⁶ обраний із H та C₁₋₆алкілу, де вказаний алкіл R⁶ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно обраного R¹⁶;

30 R⁷ обраний із H, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, фенілу та 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, феніл або 5-6-членна гетероарильна група R⁷ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R¹⁷;

R⁸ обраний із H, галогену, CN, OH та C₁₋₆алкілу;

35 R¹¹ незалежно в кожному випадку є обраним із H, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, галогену, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b та C(=O)NR^cR^d;

40 R¹³ незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3}R^{d3}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)R^{b3}, NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)OR^{a3}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3}R^{d3}, S(=O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(=O)₂R^{b3} та S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}, де вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл R¹³ необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3}R^{d3}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)R^{b3}, NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)OR^{a3}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3}R^{d3}, S(=O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(=O)₂R^{b3} та S(=O)₂NR^{c3}R^{d3};

45 R¹⁵ незалежно в кожному випадку є обраним із H, галогену, CN, OH, OR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, та NR^{c5}C(=O)R^{b5};

R^{15a} та R^{15b} незалежно обрані з H та C₁₋₆алкілу, де вказаний алкіл R^{15a} та R^{15b} необов'язково заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, обраними з R²⁰;

50 R¹⁶ незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OH, OR^{a6}, C(=O)R^{b6}, C(=O)NR^{c6}R^{d6}, C(=O)OR^{a6}, OC(=O)R^{b6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)R^{b6} та 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний 4-7-членний гетероциклоалкіл R¹⁶ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами незалежно обраного R²⁰;

55 R¹⁷ незалежно в кожному випадку є обраним з галогену, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b та C(=O)NR^cR^d;

R^a, R^c та R^d незалежно в кожному випадку обрані з H та C₁₋₆алкілу;

R^b в кожному випадку являє собою C₁₋₆алкіл;

60 R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} та R^{d1} незалежно в кожному випадку обрані з H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу та C₁₋₆галогеналкілу, де кожний вказаний C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, що утворює R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} та R^{d1}, незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними

з R^{20} ,

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу, де вказаний C_{1-6} алкіл, що утворює R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} та R^{d3} , необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ та $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу, де вказаний C_{1-6} алкіл, що утворює R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} та R^{d4} , необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу, де вказаний C_{1-6} алкіл, що утворює R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} та R^{d5} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

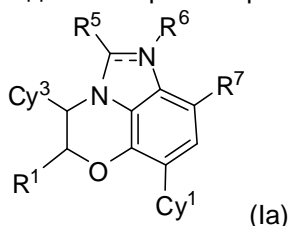
R^{a6} , R^{c6} та R^{d6} незалежно в кожному випадку обрані з H та C_{1-6} алкілу;

альтернативно, R^{c6} та R^{d6} разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть бути об'єднані для утворення 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон, нітроген та O, 1 або 2 додаткових гетероатомів, обрані з N, O та S, де вказана 4-7-членна гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з R^{20} ;

R^{b6} незалежно в кожному випадку є обраним із C_{1-6} алкілу; та

R^{20} в кожному випадку є незалежно обраним із H, галогену, OH, CN, аміно, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ди(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкіл- $C(=O)-$, C_{1-4} алкіл- $C(=O)O-$, C_{1-4} алкіл- $OC(=O)-$, $HOOC(=O)-$, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} алкіл- $NHC(=O)-$, ди(C_{1-4} алкіл) $NC(=O)-$, C_{1-4} алкіл- $C(=O)NH-$, C_{1-4} алкіл- $S(=O)-$, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} алкіл- $NHS(=O)-$, ди(C_{1-4} алкіл) $NS(=O)-$, C_{1-4} алкіл- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкіл- $S(=O)_2NH-$, $H_2NS(=O)_2-$, C_{1-4} алкіл- $NHS(=O)_2-$ та ди(C_{1-4} алкіл) $NS(=O)_2-$.

В деяких варіантах реалізації сполук Формули (I) сполука являє собою сполуку Формули (Ia):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$==$ являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

Su^1 обраний із ізоксазолілу та піразолілу, де вказаний ізоксазоліл та піразоліл Su^1 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{11} ;

R^1 обраний із H, метилу, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ та $-C(=O)N(CH_3)_2$;

Su^3 обраний із фенілу, піридинілу, оксидопіридинілу, тiazолілу, циклогексила, дигідробензофуранілу та тетрагідрофуранілу, де вказаний феніл, піридиніл, оксидопіридиніл, тiazоліл, циклогексил, дигідробензофураніл та тетрагідрофураніл Su^3 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} ;

R^5 являє собою $=O$, за умови, що $C==N$ являє собою одинарний зв'язок,

альтернативно, якщо $C==N$ являє собою подвійний зв'язок, то R^5 являє собою H, метил, $-CH=CH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$, $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, морфолініл, піролідініл, гідроксипіролідініл, піперидиніл, гідроксипіперидиніл, азетидиніл, гідроксiazетидиніл, піперазиніл, бутоксикарбонілпіперазиніл та феніл;

R^6 обраний із H, метилу, етилу та пропілу, де кожний вказаний метил, етил та пропіл R^6 незалежно заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно обраного R^{16} ;

R^7 обраний із H, F, Cl, Br, метилу, метокси, етокси, CN, фенілу та піридинілу;

R^{11} незалежно в кожному випадку є обраним із H, метилу, етилу, хлору та метокси;

R^{13} незалежно в кожному випадку є обраним із H, F, CN, метокси, $-CF_3$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, та $-OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$; та

R^{16} незалежно в кожному випадку є обраним із H, морфолінілу та піперидинілу.

В деяких варіантах реалізації сполук, описаних вище, L являє собою O.

В деяких варіантах реалізації винаходу L являє собою S.

В деяких варіантах реалізації винаходу L являє собою CR^9R^{9a} .

В деяких варіантах реалізації винаходу L являє собою CH_2 .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^1 являє собою ізоксазоліл, заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{11} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^1 являє собою піразоліл, заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{11} .

5 В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 обраний із H, метилу, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ та $-C(=O)N(CH_3)_2$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 обраний із H, метилу, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ та $-C(=O)N(CH_3)_2$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою H.

10 В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)OCH_2CH_3$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)N(CH_3)_2$.

15 В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-C(=O)NH_2$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^1 являє собою $-CH_2OH$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^2 являє собою H.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^2 являє собою метил.

20 В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 обраний із фенілу, піридинілу, оксидопіридинілу, тіазолілу, циклогексилу, дигідробензофуранілу, тетрагідрофуранілу та піперинілу, де вказаний феніл, піридиніл, оксидопіридиніл, тіазоліл, циклогексил, дигідробензофураніл, тетрагідрофураніл та піперидиніл Su^3 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

25 В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 обраний із фенілу, піридинілу, оксидопіридинілу, тіазолілу, циклогексилу, дигідробензофуранілу та тетрагідрофуранілу, де вказаний феніл, піридиніл, оксидопіридиніл, тіазоліл, циклогексил, дигідробензофураніл та тетрагідрофураніл Su^3 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

30 В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою піридиніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою оксидопіридиніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

35 В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою циклогексил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

40 В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою дигідробензофураніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою тетрагідрофураніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

В деяких варіантах реалізації винаходу Su^3 являє собою піперидиніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно обраними з R^{13} .

45 В деяких варіантах реалізації винаходу R^4 являє собою H, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-CH_2CH_3$ або $-CH_3$.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^4 являє собою H.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^5 являє собою $=O$, за умови, що $C \equiv N$ являє собою одинарний зв'язок.

50 В деяких варіантах реалізації винаходу R^5 являє собою $=S$, за умови, що $C \equiv N$ являє собою одинарний зв'язок.

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 обраний із H, C_{1-4} алкілу, $-CH=CH_2$, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, фенілу та 4-10-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл та 4-10-членний гетероциклоалкіл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

60 В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 обраний із H, C_{1-4} алкілу, $-CH=CH_2$, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)R^{15a}R^{15b}$, фенілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридинілу, 2,5-дигідро-1H-піролілу, 1,4-діазепанілу, морфолінілу та октагідропіроло[1,2-a]піразинілу, де вказаний C_{1-4} алкіл, феніл,

азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2,5-дигідро-1Н-піроліл, 1,4-діазепаніл, морфолініл та октагідропіроло[1,2-а]піразиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою Н, метил, $-CH=CH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$, $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, морфолініл, піролідиніл, гідроксипіролідиніл, піперидиніл, гідроксипіперидиніл, азетидиніл, гідроксиазетидиніл, піперазиніл, бутоксикарбонілпіперазиніл або феніл.

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 обраний із 4-6-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний 4-6-членний гетероциклоалкіл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піролідиніл, піперидиніл, азетидиніл або піперазиніл, де вказаний піролідиніл, піперидиніл, азетидиніл або піперазиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піролідиніл, де вказаний піролідиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піперидиніл, де вказаний піперидиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою азетидиніл, де вказаний азетидиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу за умови, що $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піперазиніл, де вказаний піперазиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно обраними з R^{15} .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^{15} незалежно в кожному випадку є обраним із C_{1-6} алкілу, CN , OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{d5}R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, та $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де вказаний C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно обраними з галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{d5}R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 5-6-членний гетероарил, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та C_{3-7} циклоалкіл.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^6 являє собою Н, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкокси.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^6 являє собою Н, метил або метокси.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^6 являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 обраний із Н, галогену, CN , NR^cR^d , C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, 5-6-членної гетероарильної групи, що містить карбон та 1, 2, 3 або 4 гетероатома, обрані з N, O та S, та а 5-6-членної гетероциклоалкільної групи, що містить карбон та 1, 2 або 3 гетероатома, обрані з N, O та S, де вказаний алкіл, алкеніл, 5-6-членна гетероарильна група та 5-6-членна гетероциклоалкільна група R^7 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{17} .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 обраний із Н, F, Cl, Br, CN , NR^cR^d , C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, піразолілу, піридинілу, піримідинілу та 1,2,3,6-тетрагідропіридинілу, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл та 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл R^7 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно обраними з R^{17} .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 обраний із Н, галогену, C_{1-4} алкілу та CN .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 обраний із Н, Br, метилу та CN .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 являє собою Br.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації винаходу R^7 являє собою CN .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^8 обраний із Н, галогену, C_{1-4} алкілу та CN .

В деяких варіантах реалізації винаходу R^8 являє собою Н.

Зрозуміло, що якщо $C \equiv N$ являє собою подвійний зв'язок, то R^6 відсутній.

В деяких варіантах реалізації сполук Формули (I) сполука обрана з наступних сполук:

- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4R)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 5 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 10 4-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
 іл]бензонітрилу;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(3-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 15 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 20 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-
 ону;
 25 7-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 (4R)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 30 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(1-оксидопіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 4-циклогексил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 35 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 40 етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 2-{2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 45 4-іл]фенокси}-N-етилацетаміду;
 етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 50 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-ізопропіл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2-аміну;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 55 аміну;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]аміно]етанолу;
 60 2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-

іл]аміно}пропан-1-олу;
 1-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]аміно}пропан-2-олу;
 2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 5 іл]аміно}-2-метилпропан-1-олу;
 2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл](метил)аміно]етанолу;
 7-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону;
 9-бром-7-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 10 2(1Н)-ону;
 9-метил-7-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 7-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 15 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперазин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2,4-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 20 де][1,4]бензоксазин-9-карбонітрилу;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,9-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-
 ону;
 7-(1,4-диметил-1Н-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 25 9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N -диметил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 30 де][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-(2-гідроксіетил)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-
 тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(4-фторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 2(1Н)-ону;
 35 2-{2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 4-іл]фенокси}-N-(2-гідроксіетил)ацетаміду;
 2-{2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
 4-іл]фенокси}-N,N -диметилацетаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-9-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 40 де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазину;
 45 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піролідін-3-олу;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперидин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазину;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 50 іл]піперидин-4-олу;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піперидин-3-олу;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]азетидин-3-олу; та
 55 4-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піперазин-1-карбоксилату;
 або їх фармацевтично прийнятної солі.
 В деяких варіантах реалізації сполук Формули (I) сполука обрана з наступних сполук:
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5,5-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 60 де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону;

- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2(1H)-ону;
- 5 4-(1-ацетилпіперидин-2-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- [7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]метилетаноату;
- 10 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(гідроксиметил)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2(1H)-ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 15 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду;
- N-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]метил]ацетаміду;
- 4-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 20 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 25 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 30 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-[1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл]-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксаміду;
- 35 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-іл]-N,N -диметилпіридин-2-карбоксаміду;
- трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-
тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату;
- 40 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-піримідин-5-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 45 етил-(2E)-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-
тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]акрилату;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-вініл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
- 50 (1R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]етан-1,2-діолу;
- 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]етанолу;
- 55 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N -диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-карбоксаміду;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
- трет-бутил-(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-карбоксилату;
- 60

- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніліл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-карбоксамід;
- 5 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-карбоксамід;
- трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат;
- трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
- 10 де][1,4]бензоксасин-2-іл]-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилат;
- трет-бутил-5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат;
- трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-іл]пiperидин-1-карбоксилат;
- 15 трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-іл]пірolidин-1-карбоксилат;
- трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасин-2-іл]пiperидин-1-карбоксилат;
- (4S)-2-(1-ацетилпiperидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
- 20 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-(2,5-дигідро-1Н-пірол-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- 25 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-пірolidин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-piperидин-3-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
- 30 де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-(1-ацетилпiperидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- 35 (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніліл)piperидин-4-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніліл)piperидин-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-(1-ацетилпірolidин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
- 40 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніліл)пірolidин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніліл)пірolidин-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- 45 (4S)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-(1-ацетилпiperидин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніліл)piperидин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-
- 50 4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніліл)piperидин-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксасину;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніліл-5,6-дигідро-4Н-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніліл-5,6-дигідро-4Н-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-
- 55 ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4Н-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
- 7-[5-(гидроксиметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
- 60 де][1,4]бензоксасин-2(1H)-ону;

- 7-[5-(фторметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]піридин-2-карбонітрилу;
5 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]піридин-2-карбоксаміду;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
10 іл]-N,N -диметилпіридин-2-карбоксаміду;
4-[2-(амінометил)піридин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
N-[(3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-іл)метил]ацетаміду;
15 метил-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксилату;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]-N-етилпіридин-2-карбоксаміду;
N-циклопропіл-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
20 де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксаміду;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]-N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксаміду;
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
іл]-N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксаміду;
25 (4S)-9-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]ацетаміду;
N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
30 де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-2-фенілацетаміду;
N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-2-метоксиацетаміду;
N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]метансульфонаміду;
35 N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-N'-ізопропілсечовини;
2-(диметиламіно)-N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-
тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]ацетаміду;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідроксіетил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
40 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-ізопропілпіролідін-3-карбоксаміду;
1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіролідін-3-олу;
45 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-сульфонаміду;
(4S)-2-(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-4-піридин-2-іл-
50 4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-піперазин-1-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
2-[4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл]-N,N -диметилацетаміду;
55 2-циано-N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]-N-метилацетаміду;
N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]морфолін-4-карбоксаміду;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
60 де][1,4]бензоксазину;

- метил-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамату;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-N,N -диметил-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
- 5 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
- 10 (3R)-1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2-іл]азетидин-3-олу;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
- 15 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
- (4S)-2-азетидин-1-іл-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазину;
- 20 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-олу;
- 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1-метилпіперазин-2-ону;
- 25 етил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилату;
- (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
- (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
- 30 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-олу;
- (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-3-олу;
- 35 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-3-олу;
- 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N -диметилпіперидин-4-аміну;
- 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-2-ону;
- 40 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
- (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
- 45 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-карбонітрилу;
- {1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}метанолу;
- 2-[4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл]етанолу;
- 50 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
- (4S)-2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
- 55 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N -диметилпіролідін-3-аміну;
- (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N -диметилпіролідін-3-аміну;
- (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідін-3-аміну;
- 60

- (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідін-3-аміну;
трет-бутил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамату;
5 трет-бутил{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамату;
(4S)-2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-
10 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2-іл](метил)аміно]етанолу;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
15 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N -диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-аміну;
1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-карбоксаміду;
1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
20 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіперидин-4-карбоксаміду;
N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}ацетаміду;
2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}ацетаміду;
25 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-етилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-піридин-
2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-
30 піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-4-метилпіперидин-4-олу;
4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіперазин-2-ону;
35 трет-бутил{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамату;
трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилату;
2-[[4(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
40 де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно]етанолу;
трет-бутил(2-[[4(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно]етил)карбамату;
N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]етан-1,2-діаміну;
45 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетаміду;
N-[(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]ацетаміду;
(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
50 де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-аміну;
(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-аміну;
N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]-2,2,2-трифторацетаміду;
55 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]-2-метоксиацетаміду;
N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]циклопропанкарбоксаміду;
N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
60 де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл]метансульфонаміду;

[illegible]

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}-2-метоксиацетаміду;
N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифторацетаміду;
5 N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}пропанаміду;
N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}пропанаміду;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-пропіоніл-1,4-діазепан-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
10 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(етилсульфоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину;
(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідин-3-карбоксаміду;
15 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-етилпіролідин-3-карбоксаміду;
(3R)-N-циклопропіл-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-карбоксаміду;
(4S)-8,9-дихлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
20 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-[(ізопропіламіно)метил]-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
25 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2(1H)-тіону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
30 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(6-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
35 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
9-(анілінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
40 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-[(4-метоксибензил)аміно]метил]-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-4-піридин-2-іл-4,5-
дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
45 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
9-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
50 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону; та
7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-карбонітрилу;
55 або їх фармацевтично прийнятної солі.

За умови, що сполуки, перераховані вище, містять хіральний центр, сполуки можуть являти собою будь-який з можливих стереоізомерів. У сполуках з одним хіральним центром, стереохімія хіального центра може бути (R) або (S). У сполуках з двома хіральними центрами, стереохімія хіральних центрів може бути, незалежно, (R) або (S), таким чином, що конфігурація хіральних центрів може бути (R) та (R), (R) та (S); (S) та (R) або (S) та (S). У сполуках з трьома

хіральними центрами, стереохімія кожного з трьох хіральних центрів може бути, незалежно, (R) або (S), таким чином, що конфігурація хіральних центрів може бути (R), (R) та (R); (R), (R) та (S); (R), (S) та (R); (R), (S) та (S); (S), (R) та (R); (S), (R) та (S); (S), (S) та (R); або (S), (S) та (S).

5 Слід розуміти, що певні ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів реалізації винаходу, також можуть бути представленими в комбінації в одному варіанті реалізації винаходу. З іншого боку, різні ознаки винаходу, які, для стислості, описані в контексті одного варіанта реалізації винаходу, також можуть бути представленими окремо або в будь-якій зручній підкомбінації.

10 Термін "заміщений" означає, що атом або група атомів формально заміщає гідроген як "замісника", прикріпленого до іншої групи. Атом гідрогену формально видалений та замінений на заступника. Окремий двовалентний замісник, наприклад, оксо, може замінити два атоми гідрогену. Термін "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. Замісники обрані незалежно, а заміщення може бути в будь-якому хімічно доступному місці. Слід розуміти, що заміщення в даному атомі обмежено валентністю. У всіх визначеннях термін " C_{n-m} " вказує
15 діапазон, який включає кінцеві точки, де n та m являють собою цілі числа та вказують кількість атомів карбону. Приклади включають C_{1-4} , C_{1-6} та тому подібне.

Термін " n -членний", де n являє собою ціле число, зазвичай описує кількість атомів у функціональній групі, що утворюють кільце, де кількість атомів, що утворюють кільце, дорівнює n . Наприклад, піперидиніл являє собою приклад 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл являє собою приклад 5-членного гетероарильного кільця, піридил являє собою приклад 6-членного гетероарильного кільця, а 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє собою приклад 10-членної циклоалкільної групи.

Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до насиченої вуглеводневої групи, яка може бути нерозгалуженим ланцюгом або розгалуженим, що містить від n до m карбонів. В деяких
25 варіантах реалізації винаходу алкільна група містить від 1 до 6 атомів карбону або від 1 до 4 атомів карбону, або від 1 до 3 атомів карбону. Приклади алкільних функціональних груп включають, але без обмеження ними, хімічні групи, такі як метил, етил, n -пропіл, ізопропіл, n -бутил, s -бутил та трет-бутил.

Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -O-алкіл, де алкільна група має від n до m карбонів. Типові алкоксильні групи включають метокси, етокси та пропокси (наприклад, n -пропокси та ізопропокси). В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 3 атомів карбону.

35 Як застосовують у даному документі, термін "алкілен", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до двохвалентної алкільної групи, що з'єднує. Приклади алкіленових груп включають, але без обмеження ними, етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл, пропан-1,2-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,2-дііл, 2-метил-пропан-1,3-дііл та тому подібне.

40 Як застосовують у даному документі, " C_{n-m} алкеніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до алкільної групи, що має один або більше подвійних карбон-карбонів зв'язків та що має від n до m карбонів. В деяких варіантах реалізації винаходу алкенільна функціональна група містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів карбону. Типові алкенільні групи включають, але без обмеження ними, етеніл, n -пропеніл, ізопропеніл, n -бутеніл, втор-бутеніл та тому подібне.

45 Як застосовують у даному документі, " C_{n-m} алкініл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає алкільній групі, що має одну або більше потрійних карбон-карбонів зв'язків та що має від n до m карбонів. Типові алкінільні групи включають, але без обмеження ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл та тому подібне. В деяких варіантах реалізації винаходу алкінільна функціональна група містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів карбону.

50 Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкіламіно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -NH(алкіл), де алкільна група має від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

55 Як застосовують у даному документі, термін "ди- C_{n-m} -алкіламіно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -N(алкіл)₂, де кожна з двох алкільних груп має, незалежно, від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

60 Як застосовують у даному документі, термін "тіо", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -SH.

Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкілтіо", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -S-алкіл, де алкільна група має від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

5 Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкілсульфініл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -S(=O)-алкіл, де алкільна група має від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

10 Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} алкілсульфоніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -S(=O)₂-алкіл, де алкільна група має від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

Як застосовують у даному документі, термін "аміно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -NH₂.

15 Як застосовують у даному документі, термін "арил", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає моноциклічному або поліциклічному (наприклад, що має 2, 3 або 4 злитих кілець) ароматичному вуглеводню, такому як, але без обмеження ними, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценіл, фенантреніл та тому подібне. В деяких варіантах реалізації винаходу арил являє собою C_{6-10} арил. В деяких варіантах реалізації винаходу арильна група являє собою нафталінове кільце або фенільне кільце. В деяких варіантах реалізації винаходу арильна група являє собою феніл.

20 Як застосовують у даному документі, термін "арилалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -алкілен-арил. В деяких варіантах реалізації винаходу арилалкіл являє собою C_{6-10} арил- C_{1-3} алкіл. В деяких варіантах реалізації винаходу арилалкіл являє собою C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл. В деяких варіантах реалізації винаходу арилалкіл являє собою бензил.

Як застосовують у даному документі, термін "карбоніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі -C(=O)-.

30 Як застосовують у даному документі, термін "карбокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -C(=O)OH.

Як застосовують у даному документі, термін "циклоалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає неароматичній циклічній вуглеводневій функціональній групі, що може необов'язково містити одну або більше алкеніленових груп у складі кільцевої структури. Циклоалкільні групи можуть містити моно- або полі циклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 злитих кілець) кільцеві системи. Крім того, включені у визначення циклоалкілу являють собою функціональні групи, що мають одне або більше ароматичних кілець, злитих (тобто, що мають зв'язок, загалом, із) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні циклопентану, циклопентену, циклогексану та тому подібне. Один або більше циклоутворюючих атомів карбону циклоалкільної групи може бути окисненим із утворенням карбонільних зв'язків. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкіл являє собою C_{3-7} циклоалкіл, що є моноциклічним або біциклічним. Ілюстративні циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл та тому подібне. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

45 Як застосовують у даному документі, термін "циклоалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -алкілен-циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкіл являє собою C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} алкіл, де циклоалкільна частина є моноциклічною або біциклічною. В деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкіл являє собою C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, де циклоалкільна частина є моноциклічною або біциклічною.

50 Як застосовують у даному документі, " C_{n-m} галогеналкокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -O-галогеналкіл, що має від n до m атомів карбону. Типова галогеналкокси група являє собою OCF₃. Додаткова типова галогеналкокси група являє собою OCHF₂. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкокси групу тільки фторують. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

60 Як застосовують у даному документі, термін "галоген", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає атому галогену, обраному з F, Cl, I або Br. В деяких варіантах реалізації винаходу "галоген" відповідає атому галогену, обраному з F, Cl або Br. В

деяких варіантах реалізації винаходу ілюстративні галогенні групи являють собою F.

Як застосовують у даному документі, термін " C_{n-m} галогеналкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає алкільній групі, що має від одного атома галогену до $2s+1$ атомів галогену, які можуть бути однаковими або відрізнятися, де "s" являє собою кількість атомів карбону в алкільній групі, причому алкільна група має від n до m атомів карбону. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільну групу тільки фторують. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна група являє собою фторметил, дифторметил або трифторметил. В деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна група являє собою трифторметил. В деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

Як застосовують у даному документі, термін "гетероарил", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає моноциклічній або поліциклічній (наприклад, що мають 2, 3 або 4 злитих кільця) ароматичній вуглеводневій функціональній групі, що має один або більше гетероатомних членів кільця, обраних із нітрогену, сульфуру та кисню. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил являє собою 5-10-членний C_{1-9} гетероарил, який є моноциклічним або бициклічним та який має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню. За умови, що гетероарильна група містить більше одного гетероатомного члена кільця, гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Атоми нітрогену в кільці(ях) гетероарильної групи можуть бути окиснені з утворенням N-оксидів. Типові гетероарильні групи включають, але без обмеження ними, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, піразол, азоліл, оксазол, тiazол, імідазол, фуран, тіофен, хінолін, ізохінолін, індол, бензотіофен, бензофуран, бензізоксазол, імідазо[1,2-b]тіазол, пурин або тому подібне.

П'ятичленний кільцевий гетероарил являє собою гетероарильну групу, що має п'ять кільцевих атомів, в тому числі карбон та один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів, незалежно обраних із N, O, та S. Ілюстративні п'ятичленні кільцеві гетероарили являють собою тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тіазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленний кільцевий гетероарил являє собою гетероарил із кільцем, що має шість кільцевих атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно обрані з N, O та S. Ілюстративні шестичленні кільцеві гетероарили являють собою піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл та піридазиніл.

Як застосовують у даному документі, термін "гетероарилалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули –алкілен-гетероарил. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарилалкіл являє собою C_{1-9} гетероарил- C_{1-3} алкіл, причому гетероарильна частина є моноциклічною або біциклічною та має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероарилалкіл являє собою C_{1-9} гетероарил- C_{1-4} алкіл, причому гетероарильна частина є моноциклічною або біциклічною та має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню.

Як застосовують у даному документі, термін "гетероциклоалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, відповідає неароматичній кільцевій системі, яка може необов'язково містити одну або більше алкеніленових або алкеніленових груп в якості частини кільцевої структури, та яка має щонайменше один гетероатомний член кільця, незалежно обраний із нітрогену, сульфуру та кисню. За умови, що гетероциклоалкільні групи містять більше одного гетероатома, гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Гетероциклоалкільні групи можуть містити моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 злитих кільця) кільцеві системи, в тому числі спіросистеми. Крім того, включені у визначення гетероциклоалкілу являють собою функціональні групи, що мають один або більше ароматичних кілець, злитих (тобто, що мають зв'язок, загалом, із) із неароматичним кільцем, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, дигідробензофуран та тому подібне. Атоми карбону або гетероатоми в кільці(ях) гетероциклоалкільної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонільної або сульфонільної групи (або іншого окисненого зв'язку) або атом нітрогену може бути кватернізований. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкіл являє собою 5-10-членний C_{2-9} гетероциклоалкіл, який є моноциклічним або бициклічним та який має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню. Приклади гетероциклоалкільних груп включають 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін, дигідробензофуран, азетидин, азепан, піролідин, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін та піран.

Як застосовують у даному документі, термін "гетероциклоалкіл", що застосовують окремо

або в комбінації з іншими термінами, відповідає групі формули -алкілен-гетероциклоалкіл. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкіл являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкіл, причому гетероциклоалкільна частина є моноциклічною або біциклічною та має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню. В деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкіл являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл, причому гетероциклоалкільна частина є моноциклічною або біциклічною та має 1, 2, 3, або 4 гетероатомних члена кільця, незалежно обраних із нітрогену, сульфуру та кисню.

Сполуки, описані в даному документі, можуть бути асиметричними (наприклад, які мають один або більше стереоцентрів). Охоплюються всі стереоізомери, такі як енантіомери та діастереоізомери, якщо не вказано інше. Сполуки за даним винаходом, що містять асиметрично заміщені атоми карбону, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Способи того, як отримати оптично активні форми з оптично неактивних вихідних матеріалів, відомі в даній області техніки, наприклад, за допомогою розділення рацемічних сумішей або за допомогою стереоселективного синтезу. У цьому винаході розглядаються багато з геометричних ізомерів олефінів, подвійні зв'язки $C=N$ та тому подібне, які можуть також присутні у сполуках, описаних в даному документі, та всі подібні стабільні ізомери. *Cis* та *trans* геометричні ізомери сполук за даним винаходом описані та можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути здійснене за допомогою будь-якого з численних способів, відомих в даній галузі техніки. Типовий спосіб включає фракційну перекристалізацію із застосуванням хіральної кислоти, що расщеплює, яка є оптично активною, солеутворюючою органічною кислотою. Відповідні для способів фракційної перекристалізації засоби, що розщеплюють, являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- та L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як β -камфорсульфокислота. Інші прийнятні для способів фракційної перекристалізації засоби, що розщеплюють, включають стереоізомерно чисті форми α -метилбензиламіну (наприклад, S та R форми або діастереоізомерно чисті форми), 2-фенілгліцинол, норфедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан та тому подібне.

Роздільна рацемічних сумішей також може бути здійснене за допомогою елювання на колонці, заповненій оптично активним засобом, що розщеплює (наприклад, динітробензоілфенілгліцин). Прийнятна композиція розчинника для елювання може бути визначена фахівцем у цій галузі техніки.

Сполуки за винаходом також включають таутомерні форми. Таутомерні форми отримують зміною місць одинарного зв'язку з сусіднім подвійним зв'язком разом із супутньою міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являються собою ізомерні стани протонування, що мають таку саму емпіричну формулу та повний заряд. Типові прототропні таутомери включають кетон-енольні пари, амід-імідні пари кислот, лактам-лактимні пари, амід-імідні пари кислот, енамін-імінні пари та кільцеподібні форми, де протон може займати дві або більше позиції гетероциклічної системи, наприклад, 1H- та 3H-імідазол, 1H-, 2H- та 4H- 1, 2, 4-триазол, 1H- та 2H- ізоіндол та 1H- та 2H-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі за допомогою відповідного заміщення.

Сполуки за винаходом можуть також включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються в інтермедіатах або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа.

Термін, "сполука", як застосовують в даному документі призначені для того, щоб включати усі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери та ізотопи проілюстрованих структур. Сполуки в даному документі, ідентифіковані за назвою або структурою у вигляді однієї конкретної таутомерної форми, призначені для того, щоб включати інші таутомерні форми, якщо не вказано інше (наприклад, у випадку пуринових кілець, якщо не вказано інше, за умови, що назва або структура сполуки має таутомер 9H, слід розуміти, що таутомер 7H також охоплюється).

Всі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути виявлені разом із іншими речовинами, такими як вода та розчинники (наприклад, гідрати та сольвати), або можуть бути виділені.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за винаходом або їх солі є, по суті, виділеними. Під "по суті виділеними" мають на увазі, що сполука є щонайменш частково або значною мірою відокремленою від середовища, в якому він був утворений або виявлений. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками за

винаходом. Істотне розподілення може включати композиції, що містять щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 97 % або щонайменше близько 99 % за масою сполук за винаходом або їх солей. Способи виділення сполук та їх солей є стандартними в даній області техніки.

Фразу "фармацевтично прийнятний" застосовують в даному документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в рамках обґрунтованого медичного висновку, придатні для застосування в контакт з тканинами людської істоти та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, відповідного розумному співвідношенню "користь/ризик".

Вираз "температура навколишнього середовища" та "кімнатна температура", як застосовують в даному документі, відомі в даній області техніки, та, в цілому, відповідають температурі, наприклад, температурі реакції, тобто близько температури в приміщенні, в якому проводять реакцію, наприклад, за температури від близько 20°C до близько 30°C.

Цей винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описані в даному документі. Як застосовують у даному документі, "фармацевтично прийнятні солі" відповідають похідним розкритих сполук, причому похідну сполуку модифікують за допомогою перетворення існуючої кислоти або основної функціональної групи в її форму солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але без обмеження ними, солі мінеральних або органічних кислот лужних залишків, таких як аміни; луги або органічні солі кислих залишків, таких як карбонові кислоти; та тому подібне. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають звичайні нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, із нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, що містить лужну або кислотну функціональну групу звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути отримані шляхом реакції вільних кислих або лужних форм вказаних сполук зі стехіометричною кількістю прийнятного лугу або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші двох; Як правило, неводні середовища, такі як етир, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (MeCN) є переважними. Списки прийнятних солей наведені в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 та в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки, описані в даному документі, включають форми N-оксиду.

В даному документі можуть бути застосовані наступні аббревіатури: AcOH (оцтова кислота); Ac₂O (оцтовий ангідрид); водн. (водний); атм. (атмосферний(i)); Boc (трет-бутоксикарбоніл); уш (уширений); Cbz (карбоксибензил); розр. (розрахований); д (дублет); дд (дублет дублетів); DCM (дихлорметан); DEAD (діетилазодикарбоксилат); DIAD (N,N'-діізопропілазидодикарбоксилат); DIPEA (N,N'-діізопропілетиламін); DMF (N,N'-диметилформамід); Et (етил); EtOAc (етилацетат); г (грам(и)); год. (година(и)); HATU (N,N',N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уроній гексафторфосфат); HCl (соляна кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); Гц (герць); J (константа взаємодії); РХМС (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія); м (мультиплет); М (молярний); mCPBA (3-хлорпероксибензойна кислота); MgSO₄ (магній сульфат); МС (мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); мг (міліграм(и)); хв (хвилина(и)); мл (мілілітр(и)); ммоль (мілімоль(и)); N (нормальний); NaHCO₃ (натрій бікарбонат); NaOH (натрій гідроксид); Na₂SO₄ (натрій сульфат); NH₄Cl (амоній хлорид); NH₄OH (амоній гідроксид); нМ (наномолярний); ЯМР (спектроскопія ядерного магнітного резонансу); OTf (трифторметансульфонат); Pd (паладій); Ph (феніл); pM (пікомолярний); POCl₃ (фосфорилхлорид); RP-ВЕРХ (обернено-фазова високоєфективна рідинна хроматографія); з (синглет); т (триплет або третинний); TBS (трет-бутилдиметилсиліл); трет (третинний); тт (триплет триплетів); трет-Bu (трет-бутил); TFA (трифтороцтова кислота); THF (тетрагідрофуран); мкг (мікрограм(и)); мкл (мікролітр(и)); мкМ (мікромолярний); мас. % (масовий процент).

II. Синтез

Сполуки за винаходом, в тому числі їх солі, можуть бути отримані із застосуванням відомих способів органічного синтезу та можуть бути синтезовані у відповідності до будь-якого з численних можливих шляхів синтезу.

Реакції отримання сполуки за винаходом можуть бути здійснені в прийнятних розчинниках, які можуть бути легко обрані спеціалістом в даній області техніки органічного синтезу. Прийнятні розчинники можуть бути, по суті, інертними до вихідних матеріалів (реагентів), проміжним продуктом або при температурах, при яких проводять реакції, наприклад, при температурах, які

можуть варюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути здійснена в одному розчиннику або суміші з більш ніж одного розчинника. В залежності від конкретної стадії реакції, фахівцем у цій галузі можуть бути обрані відповідні для конкретної стадії реакції розчинники.

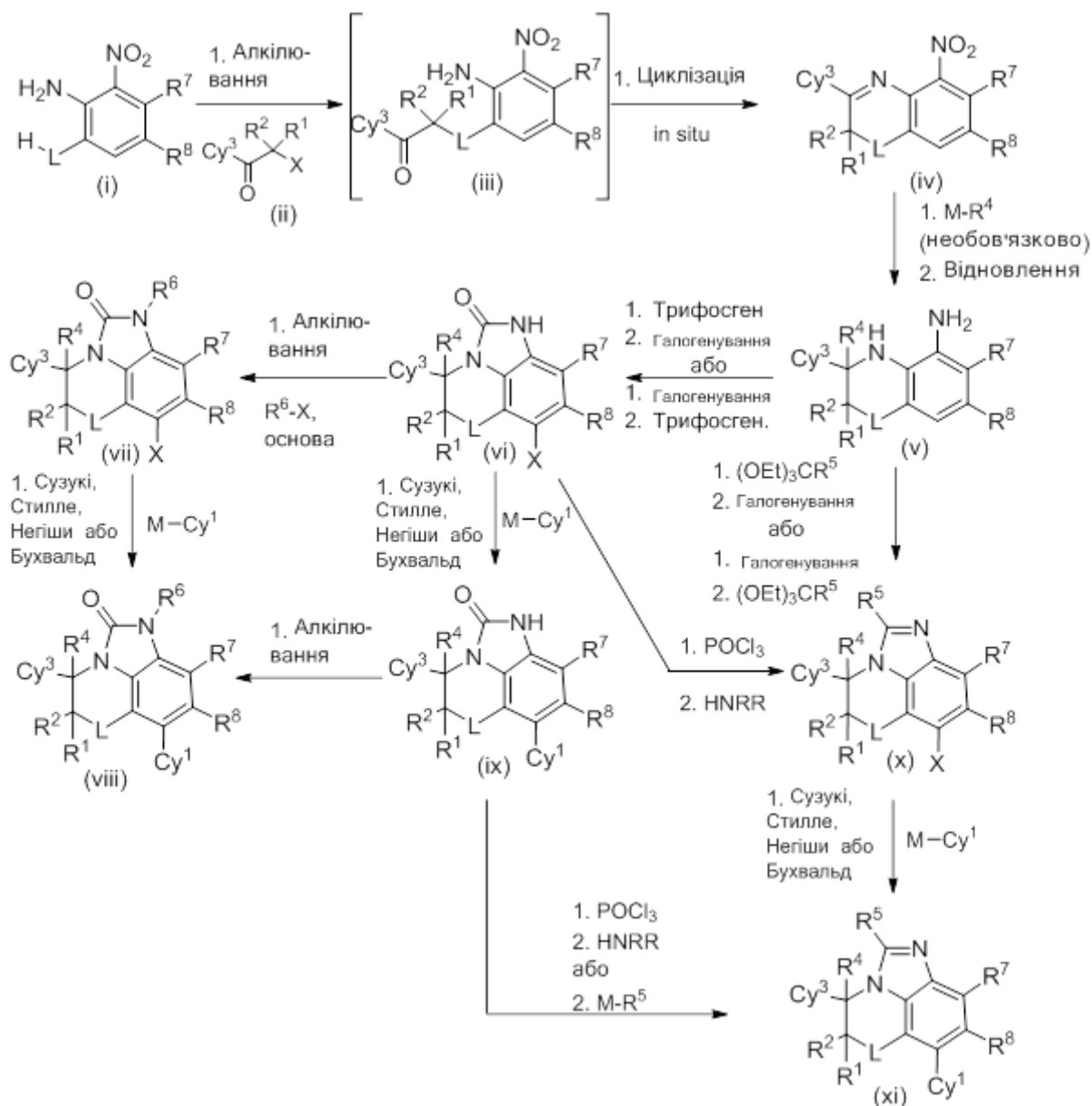
Отримання сполук за винаходом може включати захист та зняття захисту різних хімічних груп. Необхідність захисту та зняття захисту та вибір відповідної захисної групи можуть бути легко визначені спеціалістом в даній області техніки. Хімія захисних груп описана, наприклад, у Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; та Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакційні суміші можуть бути контрольованими у відповідності з будь-яким прийнятним способом, відомим в даній області техніки. Наприклад, утворення продукту можливо контролювати за допомогою спектроскопічних способів, таких як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), ІЧ-спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима), мас-спектрометрія, або за допомогою хроматографічних способів, таких як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хроматографія-мас-спектроскопія (РХМС) або тонкошарова хроматографія (ТСХ). Сполуки можуть бути очищені спеціалістами в даній області техніки за допомогою різних способів, в тому числі високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) ("Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874-883) та хроматографії нормальними фазами на силікагелі.

Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як це наведено на Схемі I. Тіоли ($\text{L} = \text{S}$) або феноли ($\text{L} = \text{O}$) (i) можуть бути алкільованими із застосуванням стандартних умов алкілювання ($\text{Cu}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$ (ii), X = група, що відходить, така як галоген (Br , Cl , I або мезилат) або умови Мицунобу (наприклад, $\text{Cu}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$, де $\text{X} = \text{OH}$ (ii), DEAD , Ph_3P), щоб отримати похідні тіоетеру або етеру (iii), відповідно. Циклізація *in situ* або при нагріванні може давати імін (iv), який при обробці реактивом Грин'єра формули $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ (X^1 = галоген) та відновленням нітрогрупи (наприклад, H_2 Pd/C або Fe), давав амін (v). Для утворення сечовини Сполуки (v) можуть вступати в реакцію або з карбонілдіамідазолом, або з фосгеном, а потім можуть бути галогеновані N-хлорсукцинимідом, N-бромсукцинимідом або N-йодсукцинимідом для отримання трициклічного галогеніду (vi), де $\text{X} = \text{Cl}$, Br або I або спочатку галогенують, а потім піддають взаємодії з карбонілдіамідазолом або з фосгеном із утворенням сечовини та дає трициклічний галогенід (vi). Сполука (vi) може бути алкільована (наприклад, $\text{R}^6\text{-X}$, де X = галоген ($\text{X} = \text{Br}$, Cl або I) та основа, така як триетиламін, NaN або Na_2CO_3 ; або за умов Мицунобу), щоб отримати тетразаміщену сечовину (vii). Насамкінець, галогенна група (vii) може бути з'єднана з M-Cu^1 , де M являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{Cu}^1\text{-M}$ являє собою $\text{Cu}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$ або Zn-Cu^1), за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, у присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, у присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (viii), де R^5 являє собою $=\text{O}$. В альтернативному варіанті, M-Cu^1 може являти собою аміновмісний гетероцикл (де M являє собою H та з'єднаний з нітрогеном аміну гетероциклу Cu^1) з приєднанням до сполуки (vii), що здійснюють за допомогою нагрівання з основою або за умов Бухвальда (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, алкоксидної основи)) для отримання похідного Формули (I) (viii). В альтернативному варіанті, сечовина (vi) може бути з'єднана з M-Cu^1 , де M являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{Cu}^1\text{-M}$ являє собою $\text{Cu}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$ або Zn-Cu^1) за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (ix), що можуть бути алкільованими (наприклад, $\text{R}^6\text{-X}$, де X = галоген ($\text{X} = \text{Br}$, Cl , або I) та основа, така як триетиламін, NaN або Na_2CO_3 ; або за умов Мицунобу), щоб отримати тетразаміщену сечовину Формули (I) (viii). В альтернативному варіанті, сечовина (vi) може бути перетворена у 2-галоген-імідазол, такий як Cl , при обробці за допомогою POCl_3 , а потім обробляють за допомогою аміну (HNRR) для отримання

бензоімідазолу (x), де $R^5 = \text{NRR}$. Бензімідазол (x) може бути зе'днаний із M-Cu^1 , де М являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{Cu}^1\text{-M}$ являє собою $\text{Cu}^1\text{-B(OH)}_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn(Bu)}_4$ або Zn-Cu^1) за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (xi). M-Cu^1 може являти собою аміновмісний гетероцикл (де М являє собою Н та приєднаний до нітрогену аміну гетероциклу Cu^1) з приєднанням до сполуки (x), яке здійснюють за допомогою нагрівання з основою або за умов Бухвальда (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, алкоксидної основи)) для отримання похідного Формули (I) (xi). В альтернативному варіанті, сечовина (ix) може бути перетворена у 2-галоген-імідазол, такий як Cl, при обробці за допомогою POCl_3 , а потім обробляють за допомогою аміну (HNRR) для отримання бензімідазолу (xi), де $R^5 = \text{NRR}$ або похідне хлориду може бути приєднано до M-R^5 , де М являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{R}^5\text{-M}$ являє собою $\text{R}^5\text{-B(OH)}_2$, $\text{R}^5\text{-Sn(Bu)}_4$ або Zn-R^5), за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (xi). M-Cu^1 може являти собою аміновмісний гетероцикл (де М являє собою Н та приєднаний до нітрогену аміну гетероциклу Cu^1) з приєднанням до галогеніду (ix), яке здійснюють за допомогою нагрівання з основою або за умов Бухвальда (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, алкоксидної основи)) для отримання похідного Формули (I) (xi). Аміносполука (v) може бути оброблена або орто-етером, таким як $\text{R}^5\text{C(OEt)}_3$, або альдегідом R^5CHO та NaHSO_3 для отримання бензімідазолу, який може бути галогенований за допомогою N-хлорсукциніміди, N-бромсукциніміди або N-йодсукциніміду для отримання галоген-бензімідазолу (x), де $X = \text{Cl, Br}$ або I , або ці два етапи можуть бути здійснені в зворотньому порядку для отримання того ж бензімідазолу (x), який може бути додатково перетворений у сполуки Формули (I) (xi), як було раніше описано вище.

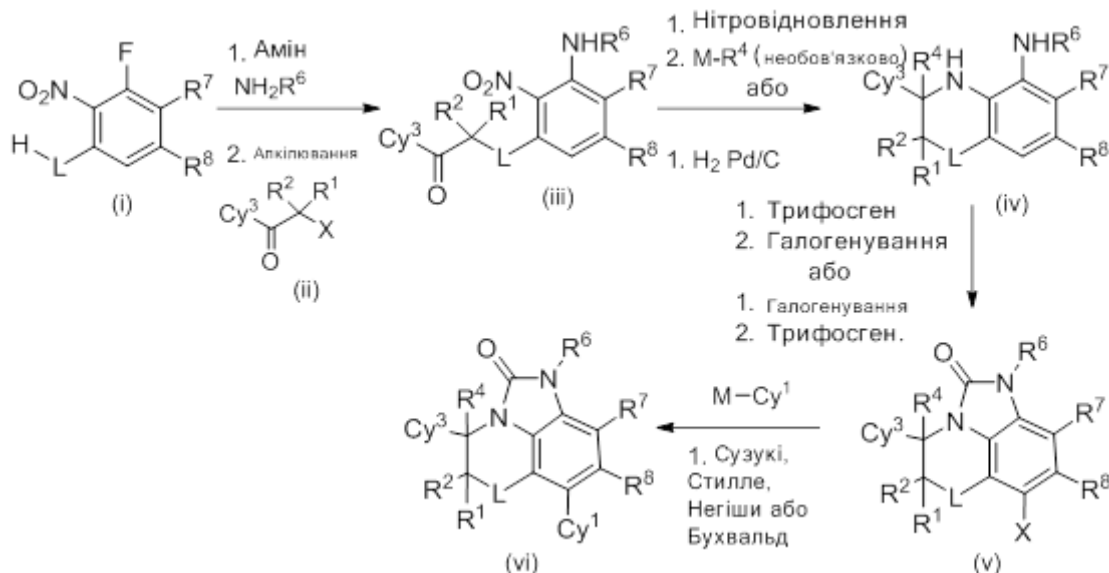
Схема I



- Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як наведено на Схемі II. Нітрогалогенід (i) може вступати в реакцію з аміном, таким як HNR^6 , для отримання амінопохідного, яке може бути алкілюване за допомогою $(\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)-\text{X})$ (ii) із застосуванням стандартних умов алкілювання, $\text{X} =$ група, що відходить, така як галоген (Br , Cl , I), або мезилат) або умови Мицунобу (наприклад, $\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)-\text{X}$, де $\text{X} = \text{OH}$ (ii), DEAD , Ph_3P), щоб отримати тіоетерні або етерні похідні (iii), відповідно. Відновлення нітрогрупи (iii) за стандартних умов (наприклад, Fe або Zn) може давати аміносполуку, яка може циклізуватися in situ або при нагріванні, з отриманням іміну при обробці за допомогою реактиву Грин'я'ра формули $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 =$ галоген) для отримання аміну (iv) або (iii) може бути відновлений за допомогою H_2 над Pd/C для отримання аміну (iv), де $\text{R}^4 = \text{H}$. Сполуки (iv) можуть вступати в реакцію або з карбонілдіімідазолом, або з фосгеном для утворення сечовини, а потім галогенують за допомогою N -хлорсукциніміду, N -бромсукциніміду або N -йодсукциніміду для отримання трициклічного галогеніду (v), де $\text{X} = \text{Cl}$, Br або I , або спочатку галогенують, а потім вступають в реакцію з карбонілдіімідазолом або фосгеном для утворення сечовини та дають трициклічний галогенід (v). Насамкінець, галогенна група (v) може бути з'єднана з M-Cy^1 , де M являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{Cu}^1\text{-M}$ являє собою $\text{Cu}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$ або Zn-Cy^1) за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора,

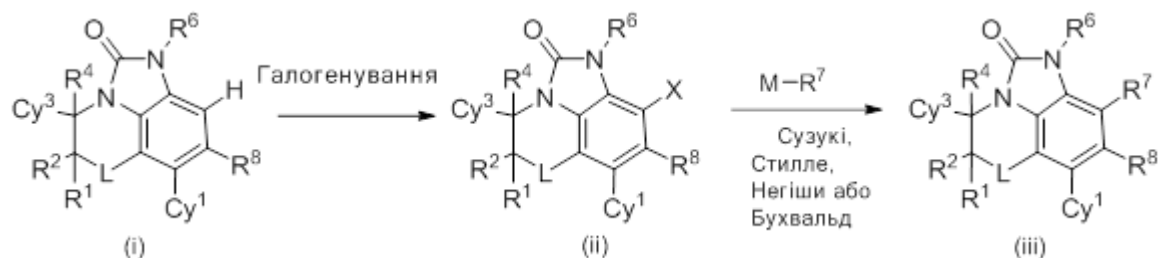
- 5 такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (vi). M-Cy¹ може являти собою аміновмісний гетероцикл (де M являє собою H та приєднаний до нітрогену аміну гетероциклу Cy¹) з приєднанням до сполуки (v), яке здійснюють за допомогою нагрівання з основою або за умов Бухвальда (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, алкоксидної основи)) для отримання похідного Формули (I) (vi).

Схема II



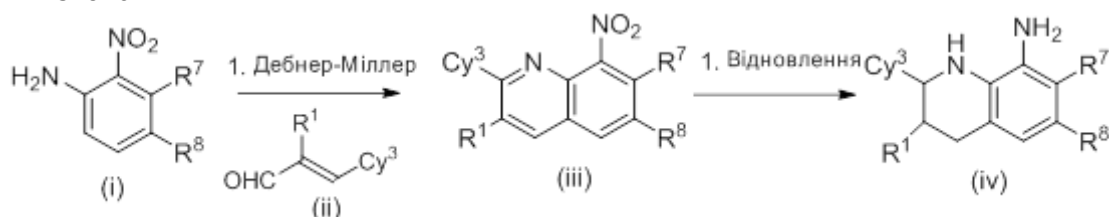
- 10 Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як наведено на Схемі III.
- 15 Нітрогалогенід (i) може вступати в реакцію з аміном формули HO₂CC(R¹R²)C(Cy³R⁴)-NH₂, для отримання похідного карбонової кислоти (iii). Перетворення карбонової кислоти (iii) на ацилгалогенід, такий як ацил-хлорид, за допомогою обробки оксалілхлоридом, може вплинути на внутрішньомолекулярну циклізацію Фріделя-Крафтса для отримання кетону (iv). Відновлення кетогрупи та нітрогрупи (iv) за стандартних умов (наприклад, H₂ над Pd/C або реакція Вольфа-Кішнера (NH₂NH₂, KOH) з наступним відновленням нітрогрупи за допомогою Fe) може давати похідне діаміну (v). Діамін (v) потім може бути перетворений на сполуки Формули (I) (де L = CH₂) за допомогою подібних способів у випадку діаміну (v), наведеного на Схемі I.

Схема III



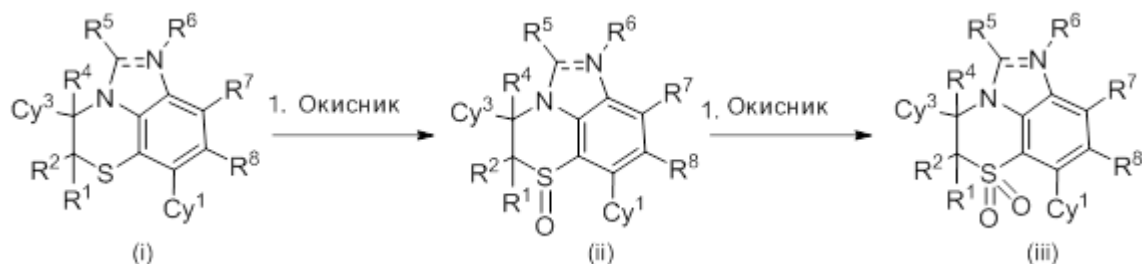
Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як наведено на Схемі V. Нітроанілін (i) може вступати в реакцію з альдегідом формули $\text{OHCC}(\text{R}^1)=\text{CHCy}^3$ (ii), для отримання похідних хінолону (iii). Відновлення групи хінолону та нітрогрупи (iii) за стандартних умов (наприклад, H_2 над Pd/C може давати похідне діаміну (iv). Діамін (iv) потім може бути перетворений на сполуки Формули (I) (де $\text{L} = \text{CH}_2$) за допомогою подібних способів у випадку діаміну (v), наведеного на Схемі I.

Схема V



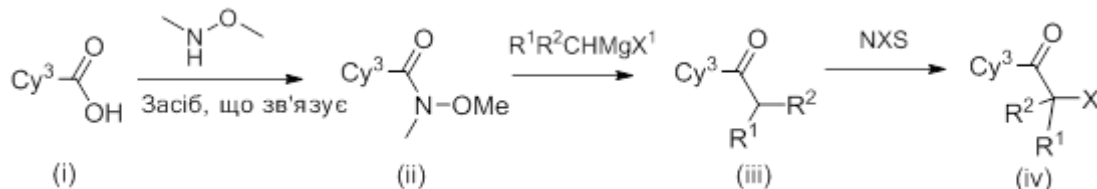
Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як наведено на Схемі VI. Сульфід (i) може вступати в реакцію з окисником, таким як mCPBA , H_2O_2 або діоксиран, для отримання сульфоксиду (ii), який може бути додатково окиснений за допомогою окисника, такого як mCPBA , H_2O_2 або діоксиран, для отримання сульфону (iii).

Схема VI



Галогенкетонний інтермедіат (ii) Схеми I та Схеми II можуть бути синтезовані таким чином, як наведено на Схемі VII. Карбонова кислота (i) може бути активованою за допомогою засобу, що зв'язує (наприклад, HBTU , HATU або EDC), а потім вступає в реакцію з N,O -диметилгідроксиламіном для отримання похідного N -метокси- N -метилкарбоксаміду (ii). Амід (ii) потім може вступати в реакцію з реактивом Грин'єра Формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{-CH-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{галоген}$) для отримання кетону (iii), що може бути галогенованим за допомогою Br_2 або NXS ($\text{X} = \text{Br}$, Cl або I) для отримання галогенкетону (iv). Галогенкетон (iv) може бути перетворений із застосуванням подібних способів, як наведено на Схемі I та Схемі II, з отриманням сполук Формули (I).

Схема VII



Сполуки Формули (I) можуть бути утворені таким чином, як наведено на Схемі VIII. 2-Бромхінолін (i) може бути зв'язаний із M-Cy^3 , де M являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, $\text{Cy}^1\text{-M}$ являє собою $\text{Cy}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, $\text{Cy}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$ або Zn-Cy^1) за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання сполуки (ii). Сполука (ii) може бути

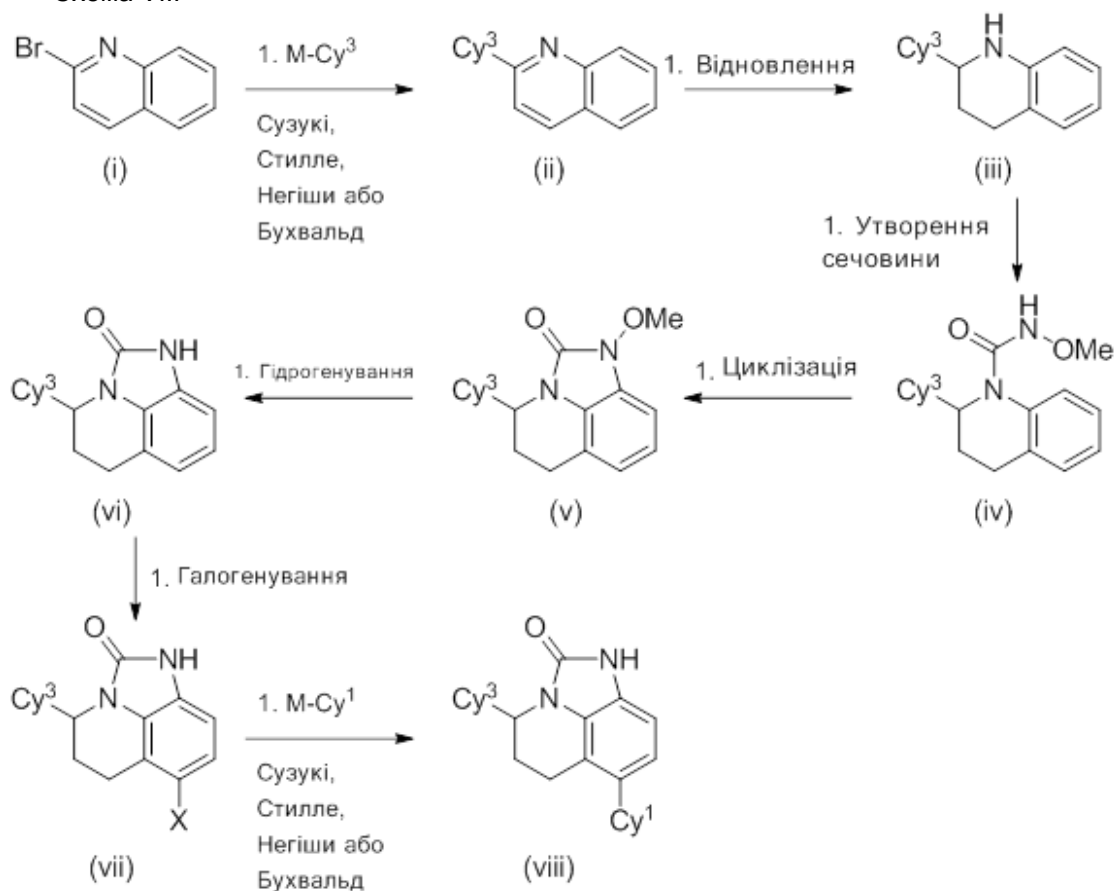
відновленою (наприклад, боран/піридин або 1,4-дигідро-3,5-дикарбетокси-2,6-диметилпіридин/вторинний кислий дифеніл фосфат) для отримання сполуки (iii). Сполука (iii) може бути преобразована (iv) із застосуванням трифосгену/метоксиаміну або 4-нітрофенілметоксикарбамату. Циклізація (iv) може бути виконаною з [I,I -

5 біс(трифторацетокси)йод]бензолом для отримання (v). Метокси група (v) може бути видаленою за допомогою гідрогенізації (Pd/C) для отримання (vi). Сполука (vi) може бути галогенованою за допомогою N-хлорсукциніміду, N-бромсукциніміду або N-йодсукциніміду для отримання

10 трициклічного галогеніду (vii), де X = Cl, Br або I. Насамкінець, галогенна група (vii) може бути з'єднана з M-Cy¹, де M являє собою борну кислоту, борний етер або відповідним чином заміщений метал (наприклад, Cy¹-M являє собою Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄ або Zn-Cy¹) за стандартних умов Сузукі або стандартних умов Стилле (наприклад, в присутності

15 паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), та основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи) або стандартних умов Негіши (наприклад, в присутності паладієвого(0) каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), для отримання похідного Формули (I) (viii).

Схема VIII



Для синтезу конкретних сполук, загальні схеми, описані вище, можуть бути змінені. Наприклад, продукти або інтермедіати можуть бути змінені, для того, щоб ввести певні функціональні групи. В альтернативному варіанті, замісники можуть бути змінені на будь-якому етапі загального синтезу за допомогою способів, відомих спеціалісту в даній області техніки, наприклад, як описано Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley, 1999); та Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996).

Вихідні матеріали, реагенти та інтермедіати, синтез яких не описаний в даному документі, є або комерційно доступними, відомими з літератури, або можуть бути отримані за допомогою способів, відомих спеціалісту в даній області техніки.

Спеціаліст в даній області техніки має розуміти, що описані способи не є вичерпними способами, за допомогою яких можуть бути синтезовані сполуки за даним винаходом, та те, що широкий вибір синтетичних органічних реакцій доступний для потенційного застосування в синтезі сполук за винаходом. Спеціаліст в даній області техніки знає, яким чином обрати та здійснити відповідні синтетичні способи. Відповідні способи синтезу вихідних матеріалів,

інтермедіатів та продуктів можуть бути ідентифіковані за допомогою посилання на літературу, в тому числі довідкові матеріали, такі як: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) та *Knowledge Updates* KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

III. Застосування сполук

Сполуки за винаходом являють собою інгібітори білків BET та, таким чином, є застосовуваними при лікуванні захворювань та розладів, пов'язаних з активністю білків BET. У випадку застосувань, описаних в даному документі, може бути застосованою будь-яка зі сполук за винаходом, в тому числі будь-який із варіантів реалізації винаходу.

Сполуки Формули (I) можуть інгібувати один або більше білків BET BRD2, BRD3, BRD4 та BRD-t. В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за винаходом вибірково інгібують один або більше білків BET, у порівнянні з іншим варіантом. "Більш селективно" означає, що сполука зв'язується з або інгібує білок BET з більш високою спорідненістю або ефективністю, відповідно, порівняно з контролем, таким як інший білок BET. Наприклад, сполуки можуть бути селективними по відношенню до BRD2 більше, ніж до BRD3, BRD4 та BRD-t, селективними по відношенню до BRD3 більше, ніж до BRD2, BRD4 та BRD-t, селективними по відношенню до BRD4 більше, ніж до BRD2, BRD3 та BRD-t або селективними по відношенню до BRD-t більше, ніж до BRD2, BRD3 та BRD4. В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки інгібують два або більше білків BET або всі білки BET. Загалом, селективність може бути щонайменше близько 5-кратної, щонайменше близько 10-кратної, щонайменше близько 20-кратної, щонайменше близько 50-кратної, щонайменше близько 100-кратної, щонайменше близько 200-кратної, щонайменше близько 500-кратної або щонайменше близько 1000-кратної.

Сполуки Формули (I) тому є застосовуваними для лікування розладів, опосередкованих білком BET. Термін "BET-опосередковане" відповідає будь-якому захворюванню або розладу, при якому один або більше білків BET, таких як BRD2, BRD3, BRD4 та/або BRD-t, або їх мутант, грає роль, або за умови, що захворювання або стан пов'язане з експресією або активністю одного або більше білків BET. Тому сполуки за винаходом можуть бути застосовані для лікування або зменшення важкості захворювань та станів, при яких білки BET, такі як BRD2, BRD3, BRD4 та/або BRD-t або їх мутант, як відомо, грають важливу роль.

Захворювання та стани, що піддаються лікуванню із застосуванням сполук Формули (I), включають рак та інші проліферативні захворювання, аутоімунне захворювання, хронічні запальні захворювання, гострі запальні захворювання, сепсис та вірусну інфекцію. Захворювання можуть бути вилікованими за допомогою введення індивідууму (наприклад, пацієнту), що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки Формули (I) або будь-якого з їх варіантів реалізації, або їх фармакологічної композиції. Цей опис також пропонує сполуку Формули (I), будь-який з їх варіантів реалізації або їх фармакологічну композицію для застосування при лікуванні BET-опосередкованого захворювання або розладу. Також запропоновано застосування сполуки Формули (I), або будь-якого з її варіантів реалізації або їх фармакологічної композиції у виробництві лікарського засобу для лікування BET-опосередкованого захворювання або розладу.

Захворювання, які можуть бути виліковані за допомогою сполук Формули (I), включають види раку. Види раку можуть включати рак надниркових залоз, ацинозну клітинну карциному, неврит слухового нерва, акральну лентігінозну меланому, акроспірому, гострий еозинофільний лейкоз, гострий еритроїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мегакаріобластний лейкоз, гострий моноцитарний лейкоз, гострий промієлолейкоз, аденокарциному, аденокістозну карциному, аденому, аденоматозну одонтогенну пухлину, аденосквамозну карциному, новоутворення в жировій тканині, карциному кори надниркових залоз, лейкемію дорослих Т-клітин/лімфому, агресивну лейкемію НК-клітин, пов'язану зі СНІДом лімфому, альвеолярну рабдоміосаркому, альвеолярну м'яку саркому, амелобластичну фіброму, анапластичну великоклітинну лімфому, анапластичний рак щитовидної залози, ангіоімунобластому Т-клітинну лімфому, ангіоміоліому, ангіосаркому, астроцитому, атипичну тератоїдну паличкоподібну пухлину, хронічний В-клітинний лімфолейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, В-клітинну лімфому, базально-клітинну карциному, рак жовчних шляхів, рак сечового

міхура, бластоми, рак кісток, пухлину Бреннера, пухлину Брауна, лімфому Беркітта, рак молочної залози, рак мозку, карциному, карциному *in situ*, карциносаркому, пухлину хряща, цементому, мієлоїдну саркому, хондрому, хордому, хоріокарциному, папілому хороїдального сплетіння, світлоклітинний рак нирки, краніофарингіому, шкірну Т-клітинну лімфому, рак шийки матки, колоректальний рак, хворобу Дегоса, десмопластичну дрібнокруглоклітинну пухлину, дифузну В-великоклітинну лімфому, дізембріопластичну нейроепітеліальну пухлину, дисгерміному, ембріональний рак, новоутворення ендокринних залоз, пухлину ендодермального синусу, пов'язану з ентеропатією Т-клітинну лімфому, рак стравоходу, включений плід, фіброму, фібросаркому, фолікулярну лімфому, фолікулярний рак щитовидної залози, гангліоневрит, рак дванадцятипалої кишки, пухлину статевих клітин, гестаційну хоріокарциному, гігантоклітинну фібробластоми, гігантоклітинну пухлину клітин кістки, гліальну пухлину, мультиформну гліобластоми, гліому, гліоматоз головного мозку, глюкагоному, гонадобластоми, гранульозоклітинну пухлину, гіандробластоми, рак жовчного міхура, рак шлунка, лейкоз ворсистих клітин, гемангіобластоми, рак голови та шиї, гемангіоперицитому, гематологічні злоякісні новоутворення, гепатобластоми, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, інвазивну осередкову карциному, рак кишківника, рак нирки, рак гортані, злоякісне лентіго, смертельну серединну карциному, лейкоз, пухлину клітин Лейдіга, ліпосаркому, рак легенів, лімфангіому, лімфангіосаркому, лімфоепітеліому, лімфому, гострий лімфолейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, рак печінки, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, лімфому MALT-типу, злоякісну фіброзну гістіоцитому, злоякісну периферичну пухлину нервових оболонок, злоякісну тритон-пухлина, лімфому мантийних клітин, лімфому з В-клітин маргінальної зони, лейкоз тучних клітин, медіастинальну пухлину статевих клітин, медулярний рак молочної залози, медулярний рак щитовидної залози, медулобластоми, меланому, менінгіому, рак клітин Меркеля, мезотеліому, метастатичну уротеліальну карциному, змішану пухлину Мюллера, колоїдну пухлину, множинну мієлому, новоутворення в м'язовій тканині, грибоподібний мікоз, міксоїдну ліпосаркому, міксому, міксосаркому, карциному носоглотки, невриноми, нейробластоми, нейрофіброму, невриноми, нодулярну меланому, рак ока, олігоастроцитому, олігодендрогліому, онкоцитому, менінгіому оболонки зорового нерва, пухлину очного нерва, рак порожнини рота, остеосаркому, рак яєчників, пухлину Панкоста, папілярний рак щитовидної залози, парагангліому, пінеалобластоми, пінеоцитому, пітуцитому, аденому гіпофіза, пухлину гіпофіза, плазмоцитому, поліембріому, лімфому попередників Т-лімфобластів, первинну лімфому центральної нервової системи, лімфому порожнин тіла, первинний перитонеальний рак, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак глотки, псевдоміксому очеревини, рак нирки, нирковий медулярний рак, ретинобластоми, рабдоміому, рабдоміосаркому, перетворення Ріхтера, рак прямої кишки, саркому, шванноматоз, семіному, пухлину клітин Сертолі, пухлину строми статевого тяжа яєчників, рак із перснеподібних клітин, рак шкіри, сині дрібнокруглоклітинні пухлини, дрібноклітинний рак, саркому м'яких тканин, соматостатиному, епітеліому мошонки, пухлину спини, лімфому маргінальної зони селезінки, плоскоклітинну карциному, синовіальну саркому, хворобу Сезарі, дрібноклітинний рак кишківника, плоскоклітинний рак, рак шлунка, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, текому, рак щитовидної залози, карциному перехідних клітин, рак горла, рак сечового протоку, сечостатеви рак, уротеліальну карциному, увеальну меланому, рак матки, бородавчастий рак, гліому зорового шляху, рак вульви, вагінальний рак, макроглобулінемію Вальденстрема, пухлину Уортина та пухлину Вільмса. У деяких варіантах реалізації винаходу рак може являти собою аденокарциному, лейкемію дорослих Т-клітин/лімфому, рак сечового міхура, бластоми, рак кісток, рак молочної залози, рак мозку, карциному, мієлоїдну саркому, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, рак дванадцятипалої кишки, мультиформну гліобластоми, гліому, рак жовчного міхура, рак шлунка, рак голови та шиї, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак кишківника, рак нирки, рак гортані, лейкоз, рак легенів, лімфому, рак печінки, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, мезотеліому, множинну мієлому, рак ока, пухлину оптичного нерва, рак порожнини рота, рак яєчника, пухлину гіпофіза, первинну лімфому центральної нервової системи, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак глотки, рак нирки, рак прямої кишки, саркому, рак шкіри, пухлину спини, дрібноклітинний рак кишківника, рак шлунка, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак щитовидної залози, рак горла, сечостатеви рак, уротеліальну карциному, рак матки, вагінальний рак або пухлину Вільмса.

Захворювання, які можуть бути вилікувані із застосуванням сполук Формули (I), також включають MYC-залежні види рака, причому рак пов'язаний із щонайменше однією експресією РНК тус або експресією білка MYC. Пацієнт може бути ідентифікований для такого лікування за допомогою визначення експресії РНК тус або експресії білка MYC в раковій тканині або

клітинах.

Захворювання, які можуть бути вилікувані за допомогою сполук Формули (I), також включають незлоякісні проліферативні розлади. Приклади проліферативних розладів, які можуть бути вилікувані, включають, але без обмеження ними, доброякісні пухлини м'яких тканин, пухлини кісток, мозку та пухлини хребта, пухлини повіки та орбітальні пухлини, гранулеми, ліпому, менінгіоми, множинну ендокринну неоплазію, носові поліпи, пухлини гіпофіза, пролактиному, доброякісну внутрічерепну гіпертензію, себорейний кератоз, поліпи шлунка, вузловий зоб, кістозні новоутворення підшлункової залози, гемангіоми, вузлики на голосових зв'язках, поліпи та кісти, хворобу Кастлемена, хронічну пілонідаальну хворобу, дерматофіброму, волосяну кісту, піогенну гранульому та синдром юнацького поліпозу.

Захворювання та стани, які можуть бути вилікувані за допомогою сполук Формули (I), також включають хронічні аутоімунні та запальні стани. Приклади аутоімунних та запальних станів, які можуть бути вилікувані, включають гостре, надгостре або хронічне відторгнення трансплантованих органів, гостру подагру, гострі запальні реакції (такі як гострий респіраторний дистрес-синдром та ішемія реперфузійного пошкодження), хворобу Аддісона, агаммаглобулінімію, алергічний риніт, алергію, алопецію, хворобу Альцгеймера, апендицит, атеросклероз, астму, остеоартрит, ювенільний артрит, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, аутоімунну алопецію, аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, аутоімунний гіпопітuitarизм, аутоімунне полігландулярне захворювання, хворобу Бехчета, бульозні захворювання шкіри, холецистит, хронічну ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), цироз печінки, дегенеративне захворювання суглобів, депресію, дерматит, дерматоміозит, екзему, ентерит, енцефаліт, гастритний гломерулонефрит, гігантоклітинний артеріт, синдром Гудпасчера, синдром Гієна-Барре, гінгівіт, хворобу Грейвса, тиреоїдит Хашимото, гепатит, гіпофізит, запальне захворювання кишківника (хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт), запальне захворювання таза, синдром подразненого кишківника, хворобу Кавасакі, ЛПС-індукований ендотоксичний шок, менінгіт, розсіяний склероз, міокардит, міастенію, грибоподібний мікоз, міозит, нефрит, остеомієліт, панкреатит, хворобу Паркінсона, перикардит, перніціозну анемію, пневмонію, первинний біліарний склерозуючий холангіт, вузликовий поліартеріт, псоріаз, ретиніт, склерит, склераденіт, склеродермію, синусит, хворобу Шегрена, сепсис, септичний шок, сонячний опік, системний червоний вовчак, відторгнення тканини трансплантата, тиреоїдит, цукровий діабет I типу, синдром Такаюса, уретрит, увеїт, васкуліт, васкуліт, що включає гігантоклітинний артеріт, васкуліт з ураженням органів, такий як гломерулонефрит, вітіліго, гранулематоз Вальденстрема та макроглобулінемію Вегенера.

Захворювання та стани, які можуть бути вилікувані за допомогою сполук Формули (I), також включають захворювання та стани, які залучають запальні реакції до інфекцій з бактеріями, вірусами, грибами, паразитами або їх токсинами. Такі як сепсис, септичний синдром, септичний шок, ендотоксикоз, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), синдром мультіорганної дисфункції, синдром токсичного шоку, гостре пошкодження легенів, СРДД (синдром розладу дихання у дорослих), гостра ниркова недостатність, блискавичний гепатит, опіки, гострий панкреатит, післяопераційні синдроми, саркоїдоз, реакції Герксгеймера, енцефаліт, мієліт, менінгіт, малярія, ССЗВ, пов'язані з вірусними інфекціями, такими як грип, оперізувальний лишай, простий герпес та коронавірус.

Хвороби, для яких показані сполуки Формули (I), також включають захворювання, пов'язані із синдромом системної запальної відповіді, такі як сепсис, опіки, панкреатит, обширна травма, крововилив та ішемія. Сполука Формули (I) може бути введеною для того, щоб зменшити частоту виникнення: ССЗВ, початку шоку, синдрому мультіорганної дисфункції, який включає початок гострого пошкодження легенів, РДСВ, гостру травму нирок, печінки, серця та шлунково-кишкового тракту та летальність. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути введені перед хірургічними або іншими процедурами, пов'язаними з високим ризиком сепсису, кровотечі, обширного пошкодження тканин, ССЗВ або СМОД.

Інші захворювання, які можуть бути вилікувані за допомогою сполук Формули (I), включають вірусні інфекції. Приклади вірусних інфекцій, які можуть бути вилікувані, включають вірус Епштейна-Барра, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, вірус герпесу, вірус імунодефіциту людини, вірус папіломи людини, аденовірус, поксвірус та інші ДНК віруси на основі епісом. Тому сполуки можуть бути застосовані для лікування захворювань та станів, таких як інфекції та реактивації простого герпесу, герпесу губ, інфекції та реактивації оперізувального герпесу, вітряна віспа, оперізувальний лишай, вірус папіломи людини, неоплазія шийки матки, аденовірусні інфекції, в тому числі гострі респіраторні захворювання та поксвірусні інфекції, такі як коров'яча віспа, натуральна оспа та вірус африканської лихоманки свиней. В одному конкретному варіанті

реалізації сполуки Формули (I) показані для лікування вірусних інфекцій папіломи людини шкіри або епітелію шийки матки.

Захворювання та стани, які можуть бути виліковані за допомогою сполук Формули (I), також включають стани, які пов'язані з ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Приклади подібних станів включають, але без обмеження ними, стани, такі як інфаркт міокарда, цереброваскулярна ішемія (інсульт), гострі коронарні синдроми, ниркове реперфузійне пошкодження, трансплантація органів, шунтування коронарної артерії, процедури в умовах штучного кровообігу та емболія легень, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту або периферичних кінцівок.

Сполуки Формули (I) також застосовані при лікуванні розладів ліпідного обміну via регулювання АРО-А1, таких як гіперхолестеринемія, атеросклероз та хвороба Альцгеймера.

Сполуки Формули (I) також можуть бути застосовані для лікування фіброзних станів, таких як ідіопатичний легеневий фіброз, фіброз нирок, післяопераційна стриктура, келоїдне утворення, склеродермія та фіброз серця.

Сполуки Формули (I) також можуть бути застосовані для лікування офтальмологічних ознак, таких як сухість очей.

Як застосовують у даному документі, термін "приведення в контакт" відповідає об'єднанню разом зазначених функціональних груп у in vitro системі або in vivo системі. Наприклад, "приведення в контакт" білка БЕТ зі сполукою за винаходом включає введення сполуки за даним винаходом індивідууму або пацієнту, такому як людина, що має білок БЕТ, таким самим чином, як, наприклад, вводять сполуку за винаходом у зразок, що містить клітинний або очищений препарат, який містить білок БЕТ.

Як застосовують у даному документі, термін "індивідуум" або "пацієнт", використовувати взаємозамінно, відповідають будь-якій тварині, в тому числі ссавцям, переважно, миші, щуру, іншим гризунам, кроликам, собакам, кішкам, свині, великій рогатій худобі, вівці, коням або приматам і, найбільш переважно, людям.

Як застосовують у даному документі, фраза "терапевтично ефективна кількість" відповідає кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну відповідь, який виявляється в тканині, системі, тварині, у індивідууму або людини дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом.

Як застосовують у даному документі, термін "лікувати" або "лікування" відповідає одному або більше (1) запобіганню захворювання; наприклад, запобіганню захворювання, стани або розладу у індивідуума, який може бути схильним до захворювання, стану або розладу, але ще не зазнає або свідчить про патологію або симптоматику захворювання; (2) інгібуванню захворювання; наприклад, інгібуванню захворювання, стану або розладу в індивідуума, який зазнає або свідчить про патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, пригнічуючи подальший розвиток патології та/або симптоматики); та (3) зменшенню інтенсивності захворювання; наприклад, зменшенню інтенсивності захворювання, стану або розладу у індивідуума, який зазнає або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, купірування етіології та/або симптоматики), таку як зменшення важкості захворювання.

Комбіновані способи лікування

Сполуки Формули (I) можуть бути застосовані в комбінованих способах лікування, за умови, що сполуку за винаходом вводять у поєднанні з іншим лікуванням, таким як введення одного або більше додаткових терапевтичних засобів. Додаткові терапевтичні засоби, як правило, являють собою зазвичай використовувати для лікування конкретного стану, що підлягає лікуванню. Додаткові терапевтичні засоби можуть містити, наприклад, хіміотерапевтичні засоби, протизапальні засоби, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK та JAK-кінази для лікування пов'язаних із білками БЕТ захворювань, розладів або станів. Один або більше додаткових фармацевтичних засобів можуть бути введені пацієнту одночасно або послідовно.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки Формули (I) можуть бути застосовані в комбінації з терапевтичним засобом, яке націлено на епігенетичний регулятор. Приклади епігенетичних регуляторів включають гістонові лізинметилтрансферази, гістонові аргінінметилтрансферази, гістонові деметилази, гістонові деацетилази, гістонові ацетилази та метилтрансферази ДНК. Інгібітори гістонових деацетилаз включають, наприклад, вориностат.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань, сполуки за винаходом можуть бути застосовані в комбінації з хіміотерапевтичними засобами або іншими антипроліферативними засобами. Сполуки за винаходом також можуть бути застосовані в комбінації з лікарською терапією, такою як операція або променева терапія, наприклад, гамма-

опромінення, радіотерапія пучком нейтронів, радіотерапія пучком електронів, протонна терапія, брахітерапія та системні радіоактивні ізотопи. Приклади прийнятних хіміотерапевтичних засобів включають будь-які з: абареліксу, альдеслейкіну, алемтузумабу, алітретіноїну, алопуринолу, алтретаміну, анастрозолу, тріоксиду миш'яку, аспарагінази, азацитидину, бевацизумабу, бексаротену, блеоміцину, бортезомбі, бортезомібу, бусульфану внутрішньовенно, бусульфану перорально, калустерону, капецитабіну, карбоплатину, кармустину, цетуксимабу, хлорамбуцилу, цисплатину, кладрибіну, клофарабіну, циклофосфаміду, цитарабіну, дакарбазину, дактиноміцину, натрій дальтепарину, дазатинібу, даунорубіцину, децитабіну, денілейкіну, денілейкіну дифлітоксу, дексразоксану, доцетакселу, доксорубіцину, дромостанолону пропіонату, екулізумабу, епірубіцину, ерлотинібу, естрамустину, етопозиду фосфату, етопозиду, ексеместану, філграстиму, флоксуридину, флударабіну, фторурацилу, фулвестранту, гефітинібу, гемцитабіну, гемтузумабу озогаміцину, гoserелін ацетату, гістрелін ацетату, ібритумомабу тиуксетану, ідарубіцину, іфосфаміду, іматинібу мезилату, інтерферону альфа 2a, іринотекану, лапатинібу дитозилату, леналідоміду, летрозолу, лейковорину, леупролід ацетату, левамизолу, ломустину, мехлоретаміну, мегестролу ацетату, мелфалану, меркаптопурину, метотрексату, метоксалену, мітоміцину C, мітотану, мітоксантрон, нандролон фенпропіонату, неларабіну, нофетумомабу, оксаліплатину, паклітакселу, памідронату, панітумомабу, пегаспаргази, пегфілграстиму, динатрій пеметрекседу, пентостатину, піпоброману, плікаміцину, прокарбазину, хінакрину, расбурикази, ритуксимабу, руксолітинібу, сорафенібу, стрептозоцину, сунітинібу, сунітиніб малеату, тамоксифену, темозоломід, теніпозиду, тестолактону, талідоміду, тіогуаніну, тіотепу, топотекану, тореміфену, тозитумомабу, трастузумабу, третиноїну, урамустину, валрубіцину, вінбластину, вінкрістину, вінорелбіну, вориностату та золедронату.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань, сполуки формули (I) можуть бути застосовані в комбінації з руксолітинібом.

Для лікування аутоімунних або запальних станів, сполуку Формули (I) може бути введено в комбінації з кортикостероїдом, таким як триамцінолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднізолон або флуметолон.

Для лікування аутоімунних або запальних станів, сполуку Формули (I) може бути введено в комбінації з імунодепресантом, таким як флуоцинолон ацетонід (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) або циклоспорин (Restasis®).

Для лікування аутоімунних або запальних станів, сполуку Формули (I) може бути введено в комбінації з одним або більше додатковими засобами, обраними з Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), натрій гіалуронату (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), натрій екабету (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраєнної кислоти (15(S)-HETE), цевімеліну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacrity), міноцикліну, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину A (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3 S,4 R,5 R)-3,4-дигідрокси-5-[6-[(3-йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метил-оксолан-2-карбамілу, Can-Fite Biopharma), воклоспорину (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетичний аналог ресолвіну, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребаміпіду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), пілокарпіну, такролімусу, пімекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднолу етабонату, ритуксимабу, тетранатрій диквафозолу (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакінру, ефалізумабу, натрій мікофеноляту, етанерцепту (Embrel®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) або талідоміду.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуку Формули (I) можуть бути введені в комбінації з одним або більше засобами, обраними з антибіотичних, противірусних, протигрибкових, знеболюючих, протизапальних засобів, в тому числі стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів та протиалергічних засобів. Приклади прийнятних лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин та канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин та еноксацин; нафтиридин; сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неоміцин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрацикліни; рифампін та його похідні ("рифампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; хромолін; лодоксамід; левокабастин; нафазолін; антазолін; фенірамін; або антибіотик групи азалідів.

Інші приклади засобів, з одним або більше з яких також може бути об'єднаною сполука Формули (I), включають: лікування у випадку хвороби Альцгеймера, таке як донепезил та ривастигмін; лікування у випадку хвороби Паркінсона, таке як L-DOPA/карбідопа, ентакапон, ропінірол, праміпексол, бромкриптин, перголід, тригексифенідил та амантадин; засіб для лікування розсіяного склерозу (РС), такий як бета-інтерферон (наприклад, Avonex® та Rebif®), латирамер ацетат та мітоксантрон; лікування у випадку астми, таке як албутерол та монтелукаст; засіб для лікування шизофренії, такий як зипрекса, риспердал, сероквель та галоперидол; протизапальний засіб, такий як кортикостероїд, такий як дексаметазон або преднізолон, TNF-блокатор, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід та сульфасалазин; імуномодуючий засіб, в тому числі імунодепресанти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мофетил мікофенолят, інтерферон, кортикостероїд, циклофосфамід, азатіоприн та сульфасалазин; нейротрофічний фактор, такий як інгібітор ацетилхолінестерази, інгібітор MAO, інтерферон, протисудомний засіб, блокатор іонного каналу, рилузол або засіб проти хвороби Паркінсона; засіб для лікування серцево-судинних захворювань, такий як бета-блокатор, інгібітор ACE, діуретик, нітрат, блокатор кальцієвих каналів або статин; засіб для лікування захворювань печінки, такий як кортикостероїд, холестирамін, інтерферон та антивірусний засіб; засіб для лікування розладів крові, такий як кортикостероїд, протилейкемічний засіб або фактор росту; або засіб для лікування імунологічних недостатностей, такий як гамма-глобулін.

В деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за винаходом можуть бути застосовані в комбінації з одним або більше терапевтичними засобами, обраними з: інгібіторів Янус-кінази (наприклад, руксолінібу, тофацитінібу, барицитінібу, CYT387, GLPG0634, лестауртинібу, пакритінібу, TG101348), інгібіторів Pim-кінази, інгібіторів PI3-кінази (в тому числі PI3K-дельта селективних інгібіторів та інгібіторів PI3K широкого спектра дію), інгібіторів MEK, інгібіторів цикліназалежної кінази, інгібіторів b-RAF, інгібіторів mTOR, інгібіторів протеосом (наприклад, бортезоміб, карфілзоміб), HDAC-інгібіторів (наприклад, панобіностат, воріностат), інгібіторів ДНК-метилтрансферази, дексаметазони, мелфалани та імуномодуляторів, таких як ленолідомід та помалідомід. В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор Янус-кінази є селективним по відношенню до JAK1. В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор Янус-кінази є селективним по відношенню до JAK1 та JAK2.

IV. Склад, лікарські форми та введення

При застосуванні в якості фармацевтичних засобів, сполуки Формули (I) можуть бути введені в формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути отримані способом, добре відомим у фармацевтичній області техніки, та можуть бути введені різними шляхами, в залежності від того, чи є необхідне лікування місцевим або системним, та від площі, що підлягає обробці. Введення може бути зовнішнім (в тому числі трансдермальним, епідермальним, офтальмологічним та на слизові оболонки, включаючи інтраназальний, вагінальний і ректальний відпуск), інгаляційним (наприклад, за допомогою вдихання або вдихання порошків або аерозолей, в тому числі за допомогою розпилювача; внутрішньотрахеальним або інтраназальним), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньочеревинне, внутрішньом'язове або ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення може бути здійсненим у формі одиної дози, або може бути здійсненим, наприклад, шляхом безперервного перфузійного насоса. Фармацевтичні композиції та склади для місцевого введення можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, аерозолі, розчини та порошки. Звичайні фармацевтичні носії на водній, порошковій або масляній основах, загусники та тому подібне можуть бути необхідними або бажаними.

Винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять, в якості активного інгредієнта, сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними засобами). В деяких варіантах реалізації винаходу композиція є прийнятною для зовнішнього застосування. При виготовленні композицій за винаходом, активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжним засобом, розбавляють допоміжним засобом або укладають у подібний носій, у формі, наприклад, капсули, саше, в папір або інший контейнер. За умови, що допоміжний засіб служить розріджувачем, воно може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути в формі таблеток, пігулок, порошків, коржів, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % за масою активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул,

супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильно упакованих порошків.

При отриманні композиції, активна сполука може бути подрібнена для забезпечення відповідного розміру часток перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є по суті нерозчинним, вона може бути подрібнена до розміру часток менш ніж 200 меш. Якщо активна сполука є по суті розчинною у воді, розмір часток може регулюватися шляхом подрібнення для забезпечення по суті рівномірного розподілу в композиції, наприклад, близько 40 меш.

Сполуки за винаходом можуть бути подрібненими із застосуванням відомих процедур помелу, таких як вологий помел з отриманням розміру часток, прийнятних для формування таблеток та для інших типів препаратів. Дрібнодисперсні (в формі наночастинок) препарати сполук за винаходом можуть бути отримані способами, відомими в даній області техніки, наприклад, дивись міжнародну заявку № WO 2002/000196.

Деякі приклади прийнятних допоміжних засобів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, акацію аравійську, кальцій фосфат, альгінати, трагакант, желатин, кальцій силікат, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп та метилцелюлозу. Склади можуть додатково включати: змашувальні засоби, такі як тальк, магній стеарат та мінеральне масло; змочувальні засоби; емульгуючі та суспендуєчі засоби; консерванти, такі як метил- та пропілгідрокси-бензоати; підсолоджувачі; та ароматизатори. Композиції за винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале або уповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту із застосуванням процедур, відомих в даній області техніки.

Композиції можуть бути складені в стандартній лікарській формі, кожна дозировка містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), частіше від близько 100 мг до близько 500 мг активного інгредієнта. Термін "стандартні лікарські форми" відповідає фізично дискретним одиницям, придатним в якості одиничного дозування для людини та інших ссавців, причому кожна стандартна лікарська форма містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на отримання бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з відповідним фармацевтичним допоміжним засобом.

В деяких варіантах реалізації винаходу композиції за винаходом містять від близько 5 мг до близько 50 мг активного інгредієнта. Спеціалісту в даній області техніки буде зрозуміло, що вказане реалізує сполуки або композиції, які містять від близько 5 мг до близько 10 мг, від близько 10 мг до близько 15 мг, від близько 15 мг до близько 20 мг, від близько 20 мг до близько 25 мг, від близько 25 мг до близько 30 мг, від близько 30 мг до близько 35 мг, від близько 35 мг до близько 40 мг, від близько 40 мг до близько 45 мг або від близько 45 мг до близько 50 мг активного інгредієнта.

В деяких варіантах реалізації винаходу композиції за винаходом містять від близько 50 мг до близько 500 мг активного інгредієнта. Спеціалісту в даній області техніки буде зрозуміло, що вказане реалізує сполуки або композиції, які містять від близько 50 мг до близько 100 мг, від близько 100 мг до близько 150 мг, від близько 150 мг до близько 200 мг, від близько 200 мг до близько 250 мг, від близько 250 мг до близько 300 мг, від близько 300 мг до близько 350 мг, від близько 350 мг до близько 400 мг або від близько 400 мг до близько 500 мг активного інгредієнта.

В деяких варіантах реалізації винаходу композиції за винаходом містять від близько 500 мг до близько 1000 мг активного інгредієнта. Спеціалісту в даній області техніки буде зрозуміло, що вказане реалізує сполуки або композиції, які містять від близько 500 мг до близько 550 мг, від близько 550 мг до близько 600 мг, від близько 600 мг до близько 650 мг, від близько 650 мг до близько 700 мг, від близько 700 мг до близько 750 мг, від близько 750 мг до близько 800 мг, від близько 800 мг до близько 850 мг, від близько 850 мг до близько 900 мг, від близько 900 мг до близько 950 мг або від близько 950 мг до близько 1000 мг активного інгредієнта.

Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні дозувань та її, як правило, вводять у фармацевтично ефективній кількості. Слід розуміти, однак, що кількість сполуки, яку фактично вводять, зазвичай буде визначатися лікарем у відповідності до відповідних обставин, в тому числі стану, що підлягає лікуванню, обраного способу введення, сполуки, яка конкретно вводиться, віку, маси та реакції індивідуального пацієнта, важкості симптомів у пацієнта та того подібного.

Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним допоміжним засобом для утворення твердої композиції для додання їй лікарської форми, що містить однородну суміш сполуки за даним винаходом. При посиленні на зазначені композиції до надання їм лікарської форми як гомогенні, активний інгредієнт зазвичай є розподіленим рівномірно по всій композиції таким чином, що композиція може бути легко розділена на однаково ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки,

пілюлі та капсули. Вказану тверду композицію до надання їй лікарської форми потім розділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу, які містять від, наприклад, близько 0,1 до близько 1000 мг активного інгредієнта за даним винаходом.

Таблетки або пілюлі за даним винаходом можуть бути покриті або складені іншим способом, для того, щоб забезпечити лікарську форму, отримуючи перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній та зовнішній компонент дозування, причому останній має форму оболонки над першим. Два компонента можуть бути розділені ентросолюбильним шаром, який служить для того, щоб протистояти руйнуванню в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту проходити інтактним у дванадцятипалу кишку або затримуватися при вивільненні. Для таких кишкових шарів або покриттів може бути застосовано безліч матеріалів, такі матеріали включають ряд полімерних кислот та сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких сполуки та композиції за даним винаходом можуть бути включені для введення перорально або за допомогою ін'єкції, включають водні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та аналогічні фармацевтичні наповнювачі.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їх суміші, та порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити прийнятні фармацевтично прийнятні допоміжні засоби, як описано вище. В деяких варіантах реалізації винаходу композиції вводять через ротовий або носовий дихальний шлях для місцевого або системного ефекту. Композиції можуть бути розпилені із застосуванням інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо з розпилювального пристрою або розпилюючий пристрій може бути приєднано до тампону лицьової маски або дихального апарату з переміжним позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошка можуть бути введені перорально або інтраназально з пристроїв, які доставляють композиції відповідним способом.

Композиції для місцевого застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. В деяких варіантах реалізації винаходу мазі можуть містити воду та один або більше гідрофобних носіїв, обраних із, наприклад, рідкого парафіну, алкілового етеру поліоксietiлену, пропіленгліколю, білого вазеліну та тому подібного. Композиції носіїв кремів можуть бути основані на воді у комбінації з гліцирином та одним або більше інших компонентів, наприклад, гліцеринмоностеаратом, PEG-гліцеринмоностеаратом та цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути складені із застосуванням ізопропілового спирту та води, відповідно, в комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксietилцелюлоза та тому подібне. В деяких варіантах реалізації винаходу склади для зовнішнього застосування містять щонайменше близько 0,1, щонайменше близько 0,25, щонайменше близько 0,5, щонайменше близько 1, щонайменше близько 2 або щонайменше близько 5 мас. % сполуки за винаходом. Склади для зовнішнього застосування можуть бути відповідним чином упаковані в тубах, наприклад, 100 г, які є необов'язково пов'язаними з інструкціями для лікування окремого симптому, наприклад, псоріазу або іншого шкірного захворювання.

Кількість сполуки або композиції, що вводять пацієнту, буде змінюватися в залежності від того, що вводять, від мети введення, такої як профілактика або лікування, стану пацієнта, способу введення та тому подібного. При терапевтичних застосуваннях, композиції можуть бути введені пацієнту, який вже страждає від захворювання, в кількості, достатній для лікування, або щонайменше для того, щоб частково зупинити симптоми захворювання та його ускладнення. Ефективні дози будуть залежати від захворювання, стану, який лікують, а також рішення лікаря, залежно від таких факторів, як важкість захворювання, вік, маса, загальний стан пацієнта та тому подібне.

Композиції, які вводять пацієнту, можуть бути в формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Вказані композиції можуть бути стерилізовані за допомогою способів звичайної стерилізації або можуть піддаватися фільтруванню, що стерилізує. Водні розчини можуть бути упаковані для застосування без змін, або ліофілізовані, ліофілізований препарат перед введенням об'єднують зі стерильним водним носієм. pH препаратів зі сполукою зазвичай складає між 3 та 11, більш переважно, від 5 до 9 та, найбільш переважно, від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування деяких із вищеописаних допоміжних засобів, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтичне дозування сполуки за даним винаходом може варіюватися в залежності, наприклад, від конкретного застосування, при якому здійснюють лікування, способу введення сполуки, здоров'я та стану пацієнта та рішення лікаря. Пропорція або концентрація сполуки за

винаходом у фармацевтичній композиції може варюватися в залежності від цілого ряду факторів, в тому числі дозування, хімічних характеристик (наприклад, гідрофобності) та шляху введення. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути запропоновані у водному буферному фізіологічному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10 % масс./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз являють собою від близько 1 г/кг до близько 1 г/кг маси тіла на день. В деяких варіантах реалізації винаходу діапазон доз складає від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на день. Дозування, вірогідно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розладу, загального стану здоров'я конкретного пацієнта, відносної біологічної ефективності обраної сполуки, складу допоміжного засобу та шляху його введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-відповідь, отриманих від *in vitro* тест-систем або тест-систем тваринної моделі.

Композиції за винаходом можуть додатково включати один або більше додаткових фармацевтичних засобів, таких як хіміотерапевтичний засіб, стероїд, протизапальна сполука або імунодепресант, приклади яких наведені вище.

V. Мічені сполуки та способи аналізу

В іншому аспекті, цей опис пропонує мічені сполуки Формули (I) (радіоізотопно-мічені, люмінесцентно-мічені та т.д.), що можуть бути застосовувані не тільки в способах формування зображення, але також і в аналізах, і *in vitro*, і *in vivo*, з метою локалізації та кількісного аналізу білків БЕТ у зразках тканин, у тому числі людини, та для ідентифікації лігандів білка БЕТ шляхом придушення зв'язування міченої сполуки. Відповідно, опис пропонує аналізи білків БЕТ, що містять подібні мічені сполуки.

"Ізотопно" або "радіоізотопно-мічена" сполука являє собою сполуку за винаходом, де один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має масове число або атомну масу, відмінну від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічаються в природі (тобто, природного походження). Прийнятні радіонукліди, що можуть бути включені в сполуки за даним винаходом включають, але не обмежуючись ними, ^3H (також описуваний як Т у випадку тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I та ^{131}I . Радіонуклід, який міститься в даних радіоізотопно-мічених сполуках, буде залежати від конкретного застосування цієї радіоізотопно-міченої сполуки. Наприклад, у випадку *in vitro* мічення білка БЕТ та конкурентних аналізів, сполуки, що містять ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I або ^{35}S , як правило, будуть найбільш застосовуваними. У випадку застосувань для формування зображення за допомогою радіоізотопу, найбільш застосовуваними, як правило, будуть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Слід розуміти, що "радіоізотопно-мічена" або "мічена сполука" являє собою сполуку, що містить щонайменше один радіонуклід. В деяких варіантах реалізації винаходу радіонуклід обраний із групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S та ^{82}Br . В деяких варіантах реалізації винаходу сполука містить 1, 2 або 3 атоми дейтерію. Синтетичні способи для включення радіоізотопів у органічні сполуки відомі в даній області техніки.

Цей винахід може додатково включати синтетичні способи для включення радіоізотопів у сполуки за винаходом. Синтетичні способи включення радіоізотопів у органічні сполуки відомі в даній області техніки, а спеціаліст в даній області техніки легко визначить способи, застосовувані у випадку сполук за винаходом.

Мічена сполука за винаходом може бути застосовувана в скринінговому дослідженні для ідентифікування/дослідження сполук. Наприклад, щойно синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто, досліджувану сполуку), що є міченою, можна оцінювати за її здатністю зв'язувати білок БЕТ шляхом моніторингу зміни його концентрації при приведенні в контакт з білком БЕТ, за допомогою відстеження мітки. Наприклад, досліджувана сполука (мічена) може бути оцінена за її здатністю знижувати зв'язування іншого з'єднання, яке, як відомо, зв'язується з білком БЕТ (тобто, стандартна сполука). Відповідно, здатність досліджуваної сполуки конкурувати зі стандартною сполукою у зв'язуванні з білком БЕТ прямо корелюється з її аффіністю зв'язування. І навпаки, в якихось інших скринінгових дослідженнях стандартна сполука є міченою, а досліджувані сполуки є неміченими. Відповідно, концентрацію міченої стандартної сполуки контролювали для того, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою та досліджуваною сполукою, та, таким чином, встановлюють відносну афінність зв'язування досліджуваної сполуки.

VI. Набори

Цей винахід також включає фармацевтичні набори, застосовувані, наприклад, при лікуванні або профілактиці пов'язаних із білками БЕТ захворювань або розладів, таких як рак, які включають один або більше контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I) або будь-якого з її варіантів реалізації.

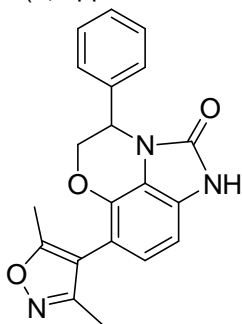
Подібні набори можуть додатково включати, за необхідності, один або більше різних традиційних компонентів фармацевтичного набору, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додатковими контейнерами та т.д., як буде цілком очевидно спеціалісту в даній області техніки. Інструкції, або у вигляді вставок, або в якості міток, вказують кількість компонентів, які мають бути введені, вказівки для введення та/або вказівки для змішування компонентів можуть також бути включені в набір.

Винахід далі буде описано більш докладно за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади пропонуються для ілюстративних цілей та не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Спеціаліст в даній області техніки легко визначити різні критичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані, для того, щоб отримати, по суті, ті самі результати. Сполуки Прикладів, як було виявлено, є інгібіторами одного або більше білків БЕТ, як описано нижче.

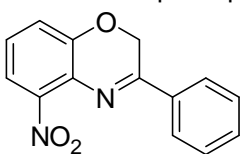
Приклади

Приклад 1

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

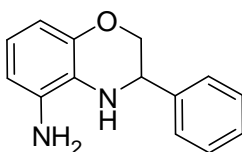


Етап 1. 5-Нітро-3-феніл-2H-1,4-бензоксазин



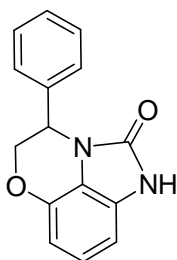
2-Бромацетофенон (3,9 г, 19 ммоль) [Aldrich, кат. № 115835] додавали по частинах до перемішуваної суспензії 2-аміно-3-нітрофенолу (2,5 г, 16 ммоль) [Aldrich, кат. № 297003] та K_2CO_3 (3,4 г, 24 ммоль) в MeCN (100 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш контролювали за допомогою РХ/МС. Після перемішування протягом 3 г. реакцію завершували, потім додавали EtOAc та відфільтровували розчин для видалення твердих часток, а органічний шар промивали водою, 1 N HCl, соляним розчином, висушували над $MgSO_4$, відфільтровували та концентрували для отримання 5-нітро-3-феніл-2H-1,4-бензоксазину у вигляді темного масла (4,1 г, 100 %). РХМС розр. для $C_{14}H_{11}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 255,3; знайдено: 255,1.

Етап 2. 3-Феніл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-5-амін



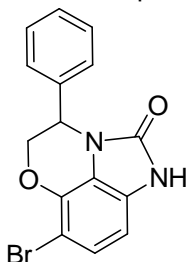
Масло 5-нітро-3-феніл-2H-1,4-бензоксазину розміщували у MeOH (50 мл) у шейкері Парра, дезоксигенували нітрогеном, додавали каталізатор 10 % Pd на карбоні (0,25 г), реакційну посудину завантажували до 55 фунт/кв. дюйм гідрогеном та струшували. Через 2 г. реакцію завершували за допомогою РХ/МС. Реакційну суміш відфільтровували для видалення каталізатора та концентрували при зниженому тиску для отримання 3-феніл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-5-аміну у вигляді темного масла. (3,5 г, 97 %). РХМС розр. для $C_{14}H_{15}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 227,1; знайдено: 227,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,44 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,37 (дд, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 7,9 Гц, 1H), 6,21 (дд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,44 (дд, J = 4,9, 2,6 Гц, 1H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 3,87 (дд, J = 10,4, 7,7 Гц, 1H).

Етап 3. 4-Феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



3-Феніл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін (0,95 г, 4,2 ммоль) розчиняли у THF (30 мл) та DIPEA (1,5 мл, 8,4 ммоль) при кімнатній температурі (кімнатна температура). N,N - Карбонілдіімідазол (0,82 г, 5,0 ммоль) додавали по частинах за 10 хв. Реакційну суміш нагрівали до 70°C протягом 1 г. та дозволяли охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали EtOAc, а потім суміш промивали водою, водним натрій бікарбонатом та соляним розчином, потім висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту у вигляді темного масла. Масло розтирали з етоксигетаном для отримання осаду. Тверді частки розтирали двічі з етоксигетаном, а потім збирали тверді частинки та висушували повітрям для отримання 4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону у вигляді коричневої твердої речовини (0,51 г, 48 %). РХМС розр. для $C_{15}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺: м/з = 253,1; знайдено: 253,1. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1Н), 7,39 – 7,22 (м, 3Н), 7,15 – 7,04 (м, 2Н), 6,88 (т, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,67 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 6,57 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,45 (с, 1Н), 4,54 (дд, J = 11,6, 2,2 Гц, 1Н), 4,37 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1Н).

Етап 4. 7-Бром-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



Суміш 4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону (400 мг, 2 ммоль) та N-бромсукциніміду (310 мг, 1,7 ммоль) у AcOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути та концентрували для видалення AcOH. Осад розмішували у EtOAc та промивали водним насиченим NaHCO₃, соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на системі елювання Biotage з градієнтом гексан:EtOAc (0-40 %) для отримання 7-бром-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону у вигляді бурштинового масла (0,30 г, 60 %). РХМС розр. для $C_{15}H_{12}BrN_2O_2$ (M+H)⁺: м/з = 331,1, 333,1; знайдено: 331,0, 333,0. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 7,42 – 7,23 (м, 3Н), 7,23 – 7,09 (м, 3Н), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,46 (дд, J = 2,6 Гц, 1Н), 4,66 (дд, J = 11,6, 2,4 Гц, 1Н), 4,47 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1Н).

Етап 5. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

7-Бром-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он (200 мг, 0,6 ммоль) та 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (160 мг, 0,72 ммоль) [Aldrich, кат. № 643882] розчиняли в 1,4-діоксані (20 мл) та калій карбонаті (200 мг, 1 ммоль) у воді (8 мл). Реакційну суміш дезоксигенували нітрогеном та додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з DCM (1:1) (20 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш дезоксигенували нітрогеном та нагрівали при 100°C. Після нагрівання протягом 2 г. реакцію завершували за допомогою РХМС. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, додавали EtOAc, а суміш промивали водою, соляним розчином, потім висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону у вигляді білої твердої речовини (0,10 г, 50 %). РХМС розр. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: м/з = 348,1; знайдено: 348,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1Н), 7,38 – 7,24 (м, 3Н), 7,16 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,47 (с, 1Н), 4,57 (дд, J = 11,6, 2,2 Гц, 1Н), 4,40 (дд, J = 11,6, 3,1

Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

Приклад 1А

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он
(Енантіомер 1)

5 Приклад 1В

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он
(Енантіомер 2)

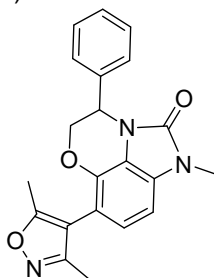
10 Енантіомери розділяли з рацемічного 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону з Прикладу 1, Етап 5 за допомогою ВЕРХ на хіральній колонці із застосуванням колонки Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 мікрон, 21,2 x 250 мм, елюючи з 30 % етанолом в гексанах зі швидкістю потоку в 18 мл/хв, завантажуючи прибіл. 36 мг за інєкцію з УФ, детектування при 220 нм для отримання піку 1 при: 14,32 хв. та піку 2 при: 18,89 хв.

15 Енантіомер 1: Пік 1: Приклад 1А (більш активний енантіомер), РХМС розр. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 348,1; знайдено: 348,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 7,38 – 7,24 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 11,6, 2,2 Гц, 1H), 4,40 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

20 Енантіомер 1: Пік 2: Приклад 1В (менш активний енантіомер), РХМС розр. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 348,1; знайдено: 348,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 7,38 – 7,24 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 11,6, 2,2 Гц, 1H), 4,40 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

Приклад 2

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



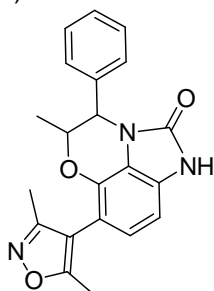
25

30 Натрій гідрид в мінеральному маслі 60 % (3,2 мг, 0,13 ммоль) додавали до розчину 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (0,040 г, 0,10 ммоль) з Прикладу 1, Етап 5 в DMF (3 мл) охолоджували на крижаній бані. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. та додавали йодистий метил (8 мкл, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. та завершували за допомогою РХМС. Реакційну суміш розділяли між водою та EtOAc. Органічний шар концентрували та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді отримуваної твердої речовини (0,015 г, 37 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 362,1; знайдено: 362,1. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,39 – 7,24 (м, 5H), 7,19 – 7,12 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,59 (дд, J = 9,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 8,4 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

35

Приклад 3

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



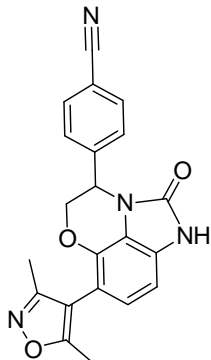
40

Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-фенілпропан-1-ону [Alfa Aesar, кат. № A10661] на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у

вигляді білої аморфної твердої речовини (0,015 г, 37 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 362,1; знайдено: 362,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,89 (с, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 3H), 7,06 – 7,01 (м, 2H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,62 – 4,54 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

5 Приклад 4

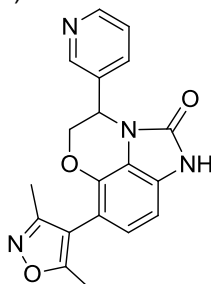
4-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]бензонітрил



10 Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 4-(2-бромацетил)бензонітрилу [Aldrich, кат. № 539392] на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,021 г, 52 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 373,1; знайдено: 373,2. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,60 (дд, J = 11,7, 2,4 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

15 Приклад 5

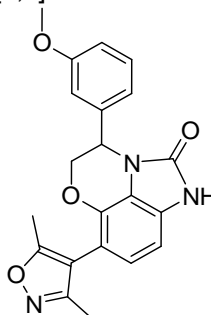
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



20 Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(піридин-3-іл)етанону [Oakwood, кат. № 005885] на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання солі TFA вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,010 г, 25 %). РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,1; знайдено: 349,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆ + TFA) δ 11,09 (с, 1H), 8,94 (шс, 2H), 8,37 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (дд, J = 11,7, 3,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

25 Приклад 6

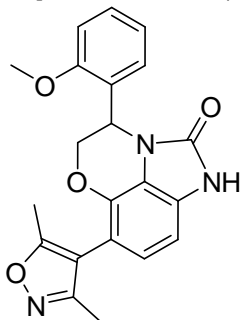
30 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(3-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(3-метоксифеніл)етанону [Aldrich, кат. № 115673] на Етапі 1 та із застосуванням дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладію в якості каталізатора на Етапі 5. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,015 г, 37 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,1; знайдено: 378,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 – 6,79 (м, 2H), 6,77 – 6,71 (м, 2H), 6,63 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 11,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Приклад 7

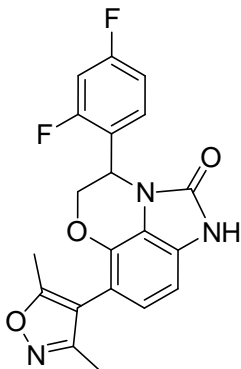
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(2-метоксифеніл)етанону [Aldrich, кат. № 100854] на Етапі 1 та із застосуванням дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладію в якості каталізатора на Етапі 5. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,010 г, 25 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,1; знайдено: 378,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 7,37 – 7,21 (м, 1H), 7,09 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 – 6,74 (м, 3H), 6,38 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,49 (дд, J = 11,5 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 11,3, 3,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 8

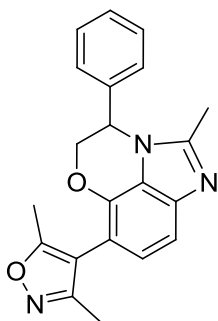
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(2,4-дифторфеніл)етанону [Aldrich, кат. № 595152] на Етапі 1 та із застосуванням дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладію в якості каталізатора на Етапі 5. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,018 г, 45 %). РХМС розр. для $C_{20}H_{16}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 384,1; знайдено: 384,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 7,44 – 7,27 (м, 1H), 7,09 – 6,97 (м, 1H), 6,95 – 6,82 (м, 2H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,54 – 4,36 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Приклад 9

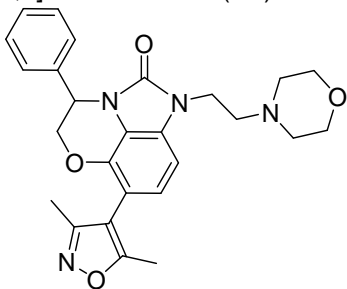
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



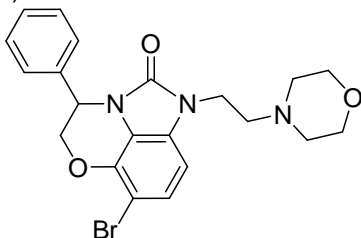
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 1,1,1-триметоксиетану [Aldrich, кат. № 237876] на Етапі 3. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання солі TFA вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,003 г, 7 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 346,1; знайдено: 346,2. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,72 (дд, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Приклад 10

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Етап 1. 7-Бром-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



До 0°C суміші 7-бром-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (0,065 г, 0,20 ммоль) з Прикладу 1, етап 4, та 4-(2-хлоретил)морфолін гідрохлориду (0,12 г, 0,63 ммоль) в DMF (1 мл) додавали NaN в мінеральному маслі (0,048 г, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом тижня. Додавали EtOAc та воду. Органічний шар промивали водою та соляним розчином, висушували над Na₂SO₄ та випарювали насухо для отримання помаранчевого масла. Неочищений продукт очищували за допомогою РХМС (колонка C18, елюючи з градієнтом MeCN/H₂O містить 0,15 % NH₄OH при 5 мл/хв.), яка давала білу тверду речовину (7,7 мг, 9 % виходу). ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD/CDCl₃): δ 7,31 (3H, м); 7,18 (3H, м); 6,65 (1H, д); 5,19 (1H, м); 4,61 (1H, м); 4,43 (1H, м); 3,99 (2H, м); 3,6 (4H, м); 2,65 (2H, м); 2,51 (4H, м). РХМС розр. для $C_{26}H_{29}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z =; знайдено: 444,1, 446,1.

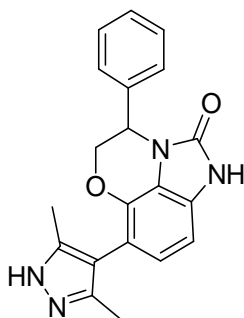
Етап 2. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Дезоксигенований розчин 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (7,0 мг, 0,015 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазолу (4,6 мг, 0,021 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладію (1:1) (0,0017 г, 0,0022 ммоль) та калій фосфату (0,013 г, 0,061 ммоль) в 1,4-діоксані (0,2 мл) та воді (0,08 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім додавали додаткові реагенти (3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (4,6 мг), калій фосфат (12 мг) та каталізатор (2,7 мг)). Суміш

розчину дезоксигенували, а потім кип'ятили протягом 2,3 г. Додавали EtOAc та воду. Органічний шар промивали соляним розчином, а потім концентрували для отримання блідо-помаранчевого скла/масла (22 мг). Неочищений продукт очищували за допомогою РХМС (колонка C18, елюючи з градієнтом MeCN/H₂O, що містить 0,15 % NH₄OH при 5 мл/хв.) та давало вказану в назві сполуку у вигляді білої твердої речовини (7,6 мг, 95 % виходу). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7,35 (3H, м); 7,18 (2H, м); 7,0 (1H, м); 6,95 (1H, м); 5,55 (1H, м); 4,61 (1H, м); 4,42 (1H, м); 3,99 (2H, м); 3,5 (4H, м); 2,63 (2H, м); 2,42 (4H, м); 2,23 (3H, с); 2,08 (3H, с). РХМС розр. для C₂₁H₂₃BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 460,2; знайдено: 460,2.

Приклад 11

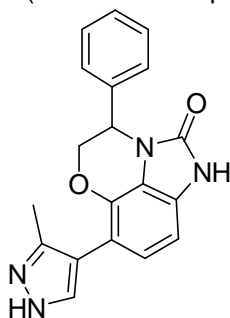
7-(3,5-Диметил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, що додається [Aldrich, кат. № 636010] на Етапі 5. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,018 г, 45 %). РХМС розр. для C₂₀H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 347,1; знайдено: 347,2.

Приклад 12

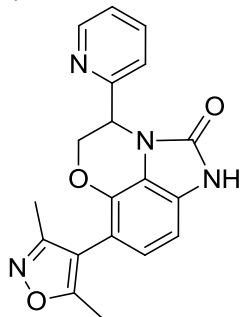
7-(3-Метил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, що додається [Aldrich, кат. № 706078] на Етапі 5. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,018 г, 45 %). РХМС розр. для C₁₉H₁₇N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 333,1; знайдено: 333,2.

Приклад 13

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із

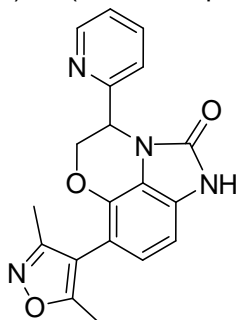
застосуванням 2-бром-1-(піридин-2-іл)етанону HBr [Maybridge CC04005DA] на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання солі TFA вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,015 г, 30 %). РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,1; знайдено: 349,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, 1H), 7,32 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,44 (дд, J = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 14

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Енантіомер 1)

Приклад 15

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Енантіомер 2)



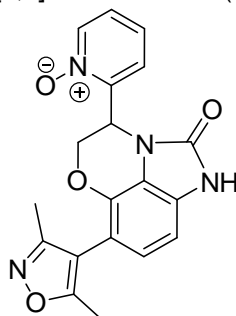
Енантіомери отримували з рацемічного 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону з Прикладу 13, за допомогою ВЕРХ на хіральній колонці із застосуванням колонки Phenomenex Lux Cellulose-C4, 5 мікрон, 21,2 x 250 мм, елюючи з 60 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку в 18 мл/хв, завантажуючи прибіл.36 мг за інєкцію з УФ (220 нм) детектуванням для отримання піку 1 при: 7,51 хв. та піку 2 при: 12,92 хв.

Енантіомер 2. Пік 1: Приклад 15. РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,1; знайдено: 349,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, 1H), 7,32 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,44 (дд, J = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). Вказаний енантіомер, як вважають, має S конфігурацію, на основі даних рентгеноструктурної кристалографії.

Енантіомер 1. Пік 2: Приклад 14. РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,1; знайдено: 349,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, 1H), 7,32 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,44 (дд, J = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 16

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(1-оксидопіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

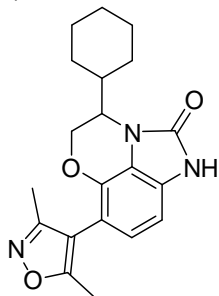


Метилтріоксореній(VII) (2 мг, 0,008 ммоль) додавали до розчину 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (20 мг, 0,06 ммоль) з Прикладу 15 у тетрагідрофурані (2 мл) при кімнатній температурі, а потім додавали 3,0 М пероксид водню у воді (0,04 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 20 хв., дозволяли охолонути та розбавляли водою та EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над MgSO₄, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18,

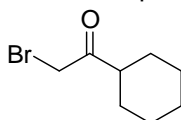
елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,007 г, 30 %). РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 365,1; знайдено: 365,1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,39 (тд, J = 7,2, 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 11,6, 1,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 3,4 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Приклад 17

4-Циклогексил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Етап 1. 2-Бром-1-циклогексилетанон



Циклогексилметилкетон (0,30 мл, 2,4 ммоль) [Alfa Aesar кат. № L05501] розчиняли у метанолі (3,0 мл, 74 ммоль), охолоджували на крижаній бані та додавали по краплинам бром (0,38 г, 2,4 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 г., потім додавали воду (3,0 мл), а реакційну суміш продовжували перемішувати протягом 4 г. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc:гексан (3:1). Об'єднаний органічний шар промивали водним насиченим калій карбонатом, соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання 2-бром-1-циклогексилетанону у вигляді прозорого масла (0,49 г, 100 %). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 3,96 (с, 2H), 2,86 – 2,55 (м, 1H), 2,24 – 1,08 (м, 10H).

Етап 2.

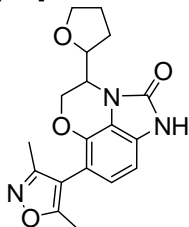
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-циклогексилетанону з Етапу 1 вище. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,010 г, 30 %). РХМС розр. для $C_{20}H_{24}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 354,1; знайдено: 354,2. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,82 – 1,51 (м, 6H), 1,13 (д, J = 18,1 Гц, 5H).

Приклад 18А

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 1)

Приклад 18В

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 2)



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(фуран-2-іл)етанону на Етапі 1 та відновлювали фуран до тетрагідрофурану на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH2, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді двох окремих діастереоізомерів

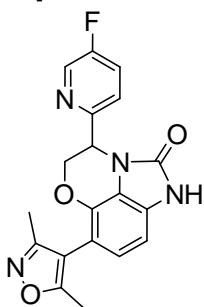
Діастереоізомер 1. Пік 1. Приклад 18А. Твердий осад. РХМС розр. для $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺:

м/з = 342,1; знайдено: 342,1.

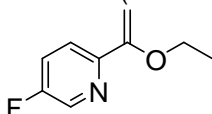
Діастереоізомер 2. Пік 2. Приклад 18В. Твердий осад. РХМС розр. для $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺: м/з = 342,1; знайдено: 342,1.

Приклад 19

- 5 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

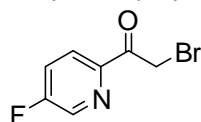


Етап 1. 2-(1-Етоксивініл)-5-фторпіридин



- 10 Суміш 2-бром-5-фторпіридину (200 мг, 1 ммоль), трибутил(1-етоксивініл)тину (500 мг, 1 ммоль), купрум(I) йодиду (20 мг, 0,1 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлориду (50 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (5 мл) нагрівали до 80°C протягом 30 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури та розбавляли за допомогою EtOAc, промивали 5 % NH_4OH , соляним розчином, висушували над $MgSO_4$, відфільтровували та концентрували для
- 15 отримання неочищеного масла. Продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:EtOAc (0-30 %) для отримання 2-(1-етоксивініл)-5-фторпіридину у вигляді прозорого масла (0,2 г, 90 %). РХМС розр. для $C_9H_{11}FNO$ (M+H)⁺: м/з = 168,1; знайдено: 168,2.

Етап 2. 2-Бром-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанон



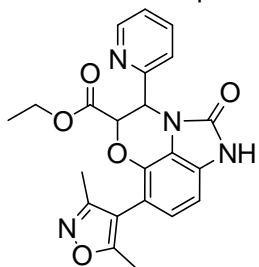
- 20 N-Бромсукцинімід (200 мг, 1 ммоль) додавали до суміші 2-(1-етоксивініл)-5-фторпіридину (200 мг, 1 ммоль) в THF (6 мл) та воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., розбавляли за допомогою EtOAc та промивали соляним розчином. Об'єднаний органічний шар висушували за допомогою $MgSO_4$, відфільтровували та концентрували для отримання 2-бром-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанону у вигляді прозорого масла, яке застосовують на наступному етапі.

Етап 3. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

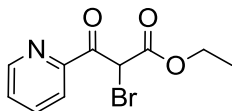
- 30 Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(5-фторпіридин-2-іл)етанону вище, на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH2, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді твердого осаду. РХМС розр. для $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 367,1; знайдено: 367,1.

Приклад 20

- 35 Етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат



Етап 1. Етил-2-бром-3-оксо-3-піридин-2-ілпропаноат гідробромід



Бром (0,83 г, 5,2 ммоль) у хлороформі (2 мл) повільно додавали до розчину етил-3-оксо-3-піридин-2-ілпропаноату (1,0 г, 5,2 ммоль) та хлороформу (25,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. та концентрували при зниженому тиску для отримання солі 1-етил-2-бром-3-оксо-3-піридин-2-ілпропаноат гідроброміду у вигляді бурштинового масла (1,8 г, 100 %). РХМС розр. для $C_{10}H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 272,0, 274,0; знайдено: 272,0, 274,0.

Етап 2.

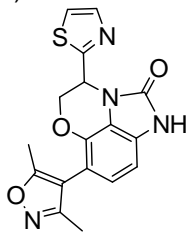
Етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-

тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат

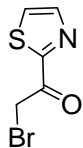
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-3-оксо-3-піридин-2-ілпропаноату вище, на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10, для отримання суміші двох діастереоізомерів вказаної в назві сполуки у вигляді твердого осаду. РХМС розр. для $C_{22}H_{21}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 421,1; знайдено: 421,1.

Приклад 21

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Етап 1. 2-Бром-1-(1,3-тіазол-2-іл)етанон



Бром (70 мкл, 1 ммоль) додавали до суміші 1-(1,3-тіазол-2-іл)етанону (200 мг, 2 ммоль) в AcOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 30 хв. та концентрували при зниженому тиску з отриманням 2-бром-1-(1,3-тіазол-2-іл)етанону у вигляді масла (100 %), застосовуваного в якості сировини.

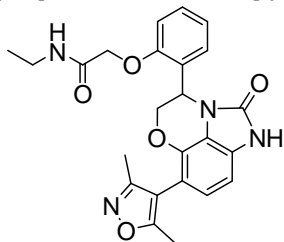
Етап 2.

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

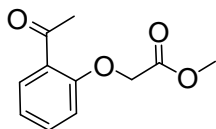
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням 2-бром-1-(1,3-тіазол-2-іл)етанону вище, на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді твердого осаду. РХМС розр. для $C_{17}H_{15}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 355,1; знайдено: 355,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 7,78 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,83 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Приклад 22

2-{2-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси}-N-етилацетамід

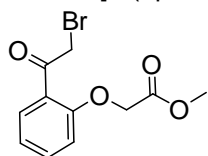


Етап 1. Метил-(2-ацетилфенокси)ацетат



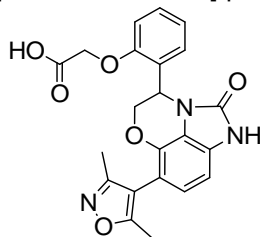
- 1-(2-Гідроксифеніл)етанон (1,0 г, 7,3 ммоль) та метилбромацетат (0,70 мл, 7,3 ммоль) об'єднували в ацетоні (20,0 мл) з калій карбонатом (2,0 г, 15 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 18 г., розбавляли за допомогою EtOAc та відфільтровували для видалення твердих часток. Органічний шар концентрували для отримання вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді прозорого масла (1,5 г, 100 %). РХМС розр. для $C_{11}H_{13}O_4$ (M+H)⁺: m/z = 209,1; знайдено: 209,1.

Етап 2. Метил[2-(бромацетил)фенокси]ацетат



- Бром (1,2 г, 7,2 ммоль) у хлороформі (5 мл) додавали по краплинам до розчину метил(2-ацетилфенокси)ацетату (1,5 г, 7,2 ммоль) у хлороформі (45 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. при кімнатній температурі, розбавляли за допомогою EtOAc та промивали натрій бікарбонатом, водою, соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді масла, яке твердне (2,1 г, 100 %). РХМС розр. для $C_{11}H_{12}BrO_4$ (M+H)⁺: m/z = 287,0, 289,0; знайдено: 287,0, 289,0.

Етап 3. {2-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси}оцтова кислота



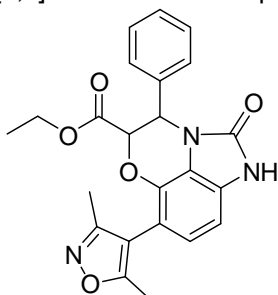
- Проміжну сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням метил[2-(бромацетил)фенокси]ацетату вище, на Етапі 1 та був виявлений естер для омилення на Етапі 5 для отримання вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді твердого осаду. РХМС розр. для $C_{22}H_{20}N_3O_6$ (M+H)⁺: m/z = 422,1; знайдено: 422,1.

Етап 4. 2-[2-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси]-N-етилацетамід

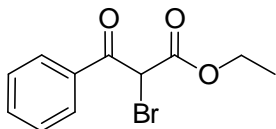
- Суміш {2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси}оцтової кислоти (0,03 г, 0,07 ммоль) в DMF (2,0 мл) з DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) та HATU (0,027 г, 0,071 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. та додавали етиламін (0,0064 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. та очищували продукт без обробки за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді білястої аморфної твердої речовини. РХМС розр. для $C_{24}H_{25}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 449,1; знайдено: 449,2.

Приклад 23

- Етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат



Етап 1. Етил-2-бром-3-оксо-3-фенілпропаноат



Етил-бензоилацетат (0,27 мл, 1,6 ммоль) [Fluka кат. № 12990] розчиняли у диметилсульфоксиді (5,0 мл) при кімнатній температурі та додавали по частинах N-бромсукцинімід (0,30 г, 1,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 г., додавали EtOAc та промивали водою, водним насиченим натрій бікарбонатом, соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання етил-2-бром-3-оксо-3-фенілпропаноату (0,40 г, 95 %) у вигляді масла %. РХМС розр. для $C_{11}H_{12}BrO_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 271,0, 273,0; знайдено: 271,0, 273,0.

Етап 2. Етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат

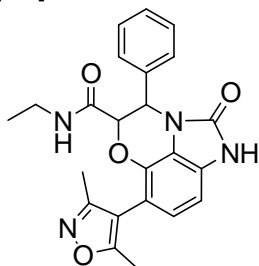
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 1, але із застосуванням етил-2-бром-3-оксо-3-фенілпропаноату Етапу 1 вище. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання суміші діастереоізомерів вказаної в назві сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,012 г, 25 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{22}N_3O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 320,1; знайдено: 320,2. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,38 – 7,19 (м, 3H), 7,14 – 6,94 (м, 2H), 6,94 – 6,65 (м, 2H), 5,70 (с, 0,4H), 5,54 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 5,36 (д, J = 3,3 Гц, 0,6H), 3,99 (дк, J = 14,2, 7,1 Гц, 2H), 2,29 (с, 1,8H), 2,19 (с, 1,2H), 2,14 (с, 1,8H), 2,02 (с, 1,2H), 0,99 (дт, J = 9,8, 7,1 Гц, 3H).

Приклад 24А

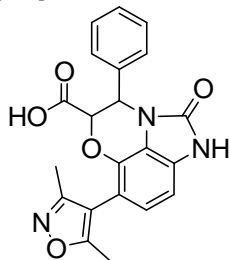
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 1).

Приклад 24В

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 2).



Етап 1. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбонова кислота



Етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат (0,150 г, 0,358 ммоль) з Прикладу 23 розчиняли у MeOH (3,0 мл) та додавали літій гідроксид, моногідрат (0,030 г, 0,72 ммоль), розчинений у воді (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г., розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним амоній хлоридом, соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання суміші діастереоізомерів вказаної в назві сполуки у вигляді твердого осаду (0,145 г, 100 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{18}N_3O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 392,1; знайдено: 392,1.

Етап 2. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-

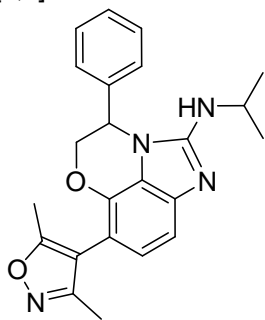
де][1,4]бензоксазин-5-карбонову кислоту (0,04 г, 0,1 ммоль) розчиняли у DMF (2,0 мл) з DIPEA (0,036 мл, 0,20 ммоль) при кімнатній температурі. Додавали HATU (0,054 г, 0,14 ммоль), а потім додавали 2,0 М етиламін у THF (0,20 мл, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години та розбавляли за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали за допомогою 1 N HCl, соляного розчину, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання твердої речовини. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 2, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді двох окремих діастереомерів.

Діастереоізомер 1. Пік 1. Приклад 24А. Твердий осад (0,010 г, 25 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 419,1; знайдено: 419,1.

Діастереоізомер 2. Пік 2. Приклад 24В. Твердий осад (0,008 г, 20 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 419,1; знайдено: 419,1.

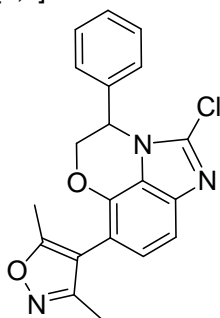
Приклад 25

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-ізопропіл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін



Етап 1.
де][1,4]бензоксазин

2-Хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-



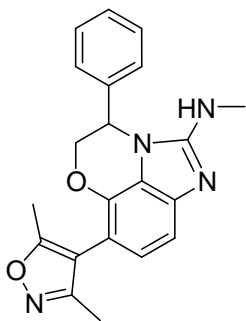
До 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (40,0 мг, 0,115 ммоль) у пробірці додавали фосфорилхлорид (1,5 мл, 16 ммоль), а суміш нагрівали при 95°C протягом ночі. Суміш випаровували та екстрагували за допомогою EtOAc. Екстракти промивали насиченим натрій бікарбонатом, соляним розчином та висушували над натрій сульфатом. Фільтрація та випаровування давали бажану сполуку (42 мг, 100 %). РХМС розр. для $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 366,1; знайдено: 366,1.

Етап 2. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-ізопропіл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін

До 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (9,1 мг, 0,025 ммоль) у N-метилпіролідіноні (0,40 мл) додавали триетиламін (10 мкл, 0,075 ммоль) та 2-пропанамін (21,2 мкл, 0,25 ммоль), а суміш нагрівали при 120°C протягом ночі. Суміш розбавляли MeOH та очищували за допомогою препаративної РХМС (pH 10) для отримання бажаної сполуки (2,8 мг, 29 %). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7,29 (3H, м); 6,92 (3H, м); 6,78 (1H, м); 6,55 (1H, м); 5,80 (1H, с); 4,68 (1H, м); 4,45 (1H, м); 4,00 (1H, м); 2,20 (3H, с); 2,02 (3H, с); 1,20 (3H, м); 1,09 (3H, м). РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 389,2; знайдено: 389,2.

Приклад 26

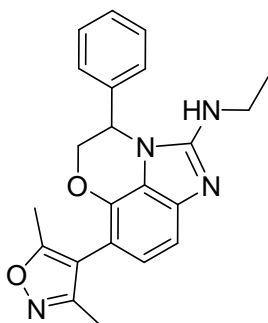
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням метиламіну на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (2,1 мг, 13 %). ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,29 (3H, м); 6,93 (3H, м); 6,83 (1H, м); 6,79 (1H, м); 5,70 (1H, с); 4,61 (1H, м); 4,43 (1H, м); 2,87 (3H, м); 2,11 (3H, с); 2,03 (3H, с); 1,49 (1H, м). РХМС розр. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 361,2; знайдено: 361,2.

Приклад 27

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін

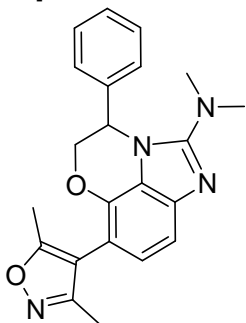


Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням етиламіну на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (6,0 мг, 42 %). ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,29 (3H, м); 6,93 (3H, м); 6,87 (1H, м); 6,78 (1H, м); 5,78 (1H, с); 4,63 (1H, м); 4,43 (1H, м); 3,32 (2H, м); 2,20 (3H, с); 2,02 (3H, с); 1,12 (3H, м). РХМС розр. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 375,2; знайдено: 375,2.

Приклад 28

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N,N

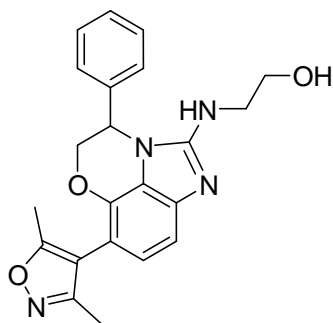
-диметил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням диметиламіну на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (6,7 мг, 72 %). ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,29 (3H, м); 7,00 (1H, м); 6,85 (3H, м); 6,11 (1H, с); 4,52 (2H, м); 2,99 (6H, с); 2,20 (3H, с); 2,02 (3H, с). РХМС розр. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 375,2; знайдено: 375,2

Приклад 29

2-([7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно)етанол



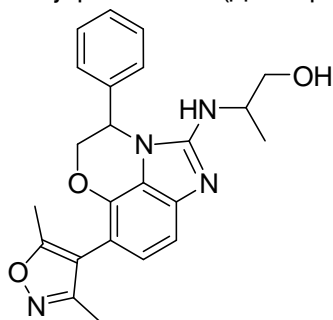
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням етаноламіну [Aldrich №411000] на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (5,5 мг, 40 %). РХМС розр. для $C_{22}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 391,2; знайдено: 391,2.

Приклад 30

2-{[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно}пропан-1-ол (Діастереоізомер 1)

Приклад 31

2-{[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно}пропан-1-ол (Діастереоізомер 2)



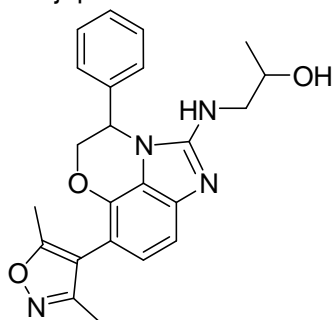
Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням DL-аланінолу [Aldrich №192171] на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання двох рацемічних діастереоізомерів вказаної в назві сполуки.

Діастереоізомер 1. Пік 1. Приклад 30 (3,9 мг, 27 %). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7,30 (4H, м); 6,92 (3H, м); 6,79 (1H, м); 6,53 (1H, м); 5,82 (1H, с); 4,76 (1H, м); 4,68 (1H, м); 4,43 (1H, м); 3,92 (1H, м); 3,45 (1H, м); 3,20 (1H, м); 2,20 (3H, с); 2,03 (3H, с); 1,19 (3H, м). РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; знайдено: 405,2.

Діастереоізомер 2. Пік 2. Приклад 31. РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; знайдено: 405,2.

Приклад 32

1-{[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно}пропан-2-ол

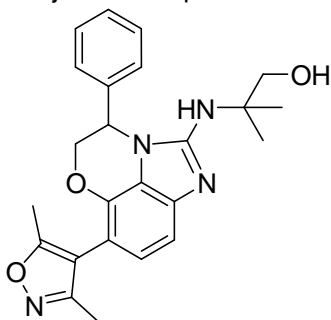


Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням 1-аміно-2-пропанолу [Aldrich №110248] на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки

(5,3 мг, 37 %) у вигляді діастереоізомерів. РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; знайдено: 405,2.

Приклад 33

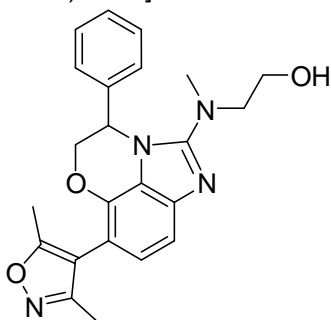
2-[[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно]-2-метилпропан-1-ол



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням 2-аміно-2-метил-1-пропанолу [Aldrich №A65182] на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (1,5 мг, 10 %). РХМС розр. для $C_{24}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 419,2; знайдено: 419,2.

Приклад 34

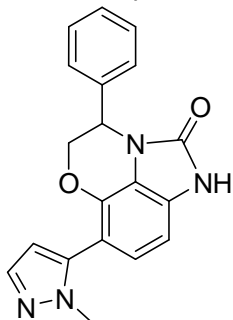
2-[[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл](метил)аміно]етанол



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 25, але із застосуванням 2-(метиламіно)етанолу [Aldrich №471445] на Етапі 2. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH 10 за допомогою амоній гідроксиду, для отримання вказаної в назві сполуки (2,6 мг, 18 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; знайдено: 405,2.

Приклад 35

7-(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

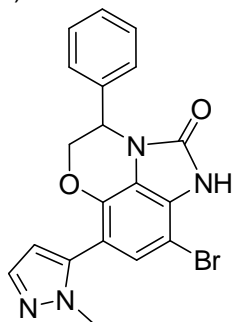


7-Бром-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он (100 мг, 0,3 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (2,4 мл). Додавали розчин 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (94 мг, 0,45 ммоль) та калій фосфату (100 мг, 0,6 ммоль) у воді (0,60 мл). Реакційну суміш дезоксигенували нітрогеном. Додавали дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладій (1:1) (7 мг, 0,009 ммоль) та дезоксигенували нітрогеном. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 4 г. Додавали воду та EtOAc, а шари розділяли. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Очищення на діоксиді кремнію із застосуванням EtOAc/гексани давало вказану в назві сполуку (61 мг). РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 333,1; знайдено: 333,2. ЯМР ¹H (300 МГц,

ДМСО- d_6): δ 7,40 (с, 1H); 7,31 (м, 3H); 7,13 (м, 2H); 6,92 (м, 1H); 6,79 (м, 1H); 6,22 (с, 1H); 5,49 (с, 1H); 4,59 (м, 1H); 4,41 (м, 1H); 3,60 (с, 3H).

Приклад 36

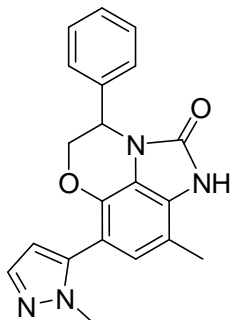
5 9-Бром-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



До розчину 7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (32 мг, 0,096 ммоль) в THF (0,7 мл) додавали N-бромсукцинімід (19 мг, 0,10 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г., а потім концентрували при зниженому тиску. Очищення на силікагелі із застосуванням EtOAc/гексан давало вказану в назві сполуку, 24 мг. РХМС розр. для $C_{19}H_{16}BrN_4O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 411,0, 413,0; знайдено: 411,1, 413,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,40 (с, 1H); 7,31 (м, 3H); 7,13 (м, 2H); 7,08 (с, 1H); 6,30 (с, 1H); 5,50 (с, 1H); 4,59 (м, 1H); 4,41 (м, 1H); 3,60 (с, 3H).

Приклад 37

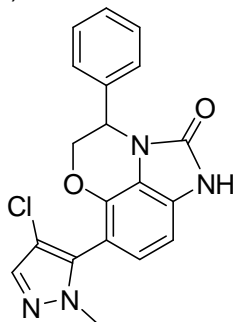
15 9-Метил-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



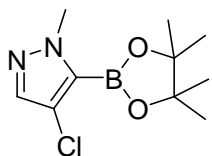
Реакційну суміш 9-бром-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (17 мг, 0,04 ммоль), розчину 2,0 М метилцинк хлориду в THF (0,10 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 мг, 0,002 ммоль) в THF (0,5 мл) під нітрогеном нагрівали в мікрохвильовій печі при 130°C протягом 5 хв. Вказану в назві сполуку очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН10. РХМС розр. для $C_{20}H_{19}N_4O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 347,1; знайдено: 347,2.

Приклад 38

25 7-(4-Хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Етап 1. 4-Хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол



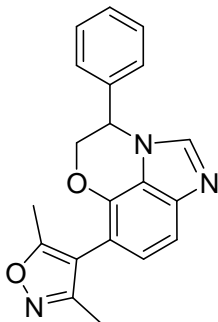
Суміш 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1Н-піразолу (1,3 г, 6,3 ммоль), N-хлорсукциніміду (0,93 г, 7,0 ммоль) та THF (6,6 мл) перемішували при 70°C протягом 3 г. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, висушували та концентрували при зниженому тиску. Вказану в підзаголовку сполуку очищували за допомогою хроматографії на силікагелі із застосуванням 40 % EtOAc в гексанах, що давало бажану сполуку, 1,456 г, 95 %.

Етап 2. 7-(4-Хлор-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способу, аналогічно Прикладу 35, але із застосуванням 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1Н-піразолу. Продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:MeCN, забуференим до pH2, для отримання вказаної в назві сполуки. РХМС розр. для $C_{19}H_{16}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 367,1; знайдено: 367,1.

Приклад 39

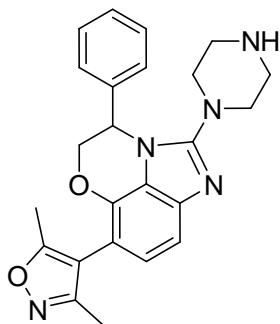
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



Реакційну суміш 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,041 ммоль), 0,5 М бром(пропіл)цинку в THF (0,5 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2 мг, 0,002 ммоль) в THF (0,4 мл) під нітрогеном нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 5 хв. Очищення продукту за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з pH 10 давало вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{20}H_{17}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 332,1; знайдено: 332,2.

Приклад 40

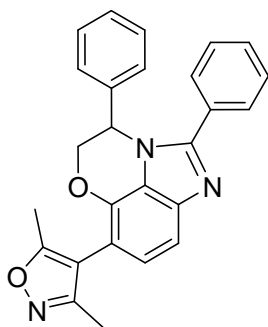
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперазин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



4-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат (Приклад 60) перемішували в 4 N HCl протягом 15 хв. при кімнатній температурі та випаровували. Очищення за допомогою препаративної РХМС при pH 10 давало бажану сполуку, яку виділяли у вигляді солі дигідрохлориду. РХМС розр. для $C_{24}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 416,2; знайдено: 416,2.

Приклад 41

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2,4-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин

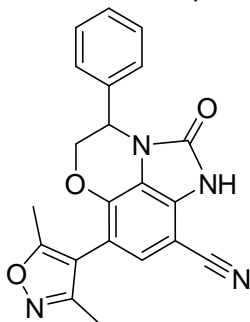


Суміш 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-
де][1,4]бензоксазину (14 мг, 0,039 ммоль), фенілборної кислоти (5,6 мг, 0,046 ммоль), [1,1'-
біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у комплексі з DCM (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) та
5 калій карбонату (16 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (0,2 мл) та воді (0,1 мл). Отриману суміш
нагрівали при 80°C протягом 3 г. Реакційну суміш розбавляли MeOH та очищували за
допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання бажаної
сполуки.

РХМС розр. для $C_{26}H_{22}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 408,2; знайдено: 408,2.

Приклад 42

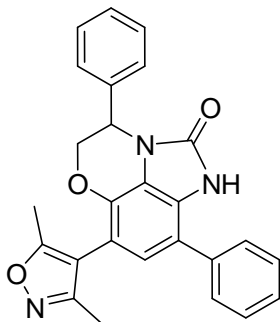
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-9-карбонітрил



9-Бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-
15 2(1H)-он (6,9 мг, 0,016 ммоль), цинк цианід (19 мг, 0,16 ммоль) та
тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,8 мг, 0,0024 ммоль) розчиняли в DMF (1,6 мл) та
дезоксигенували розчин. Перемішувану реакційну суміш нагрівали при 150°C у мікрохвильовій
печі протягом 5 хв. Суміш розбавляли MeOH та очищували за допомогою препаративної РХМС
із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки. РХМС розр. для
20 $C_{21}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 373,1; знайдено: 373,2.

Приклад 43

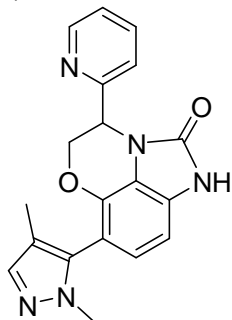
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4,9-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-
2(1H)-он



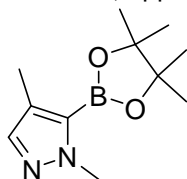
Суміш 9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (9,0 мг, 0,021 ммоль), фенілборної кислоти (3,1 мг, 0,025 ммоль),
[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у комплексі з DCM (1:1) (0,9 мг, 0,001
ммоль), та калій карбонату (8,8 мг, 0,063 ммоль) в 1,4-діоксані (0,1 мл) та воді (0,07 мл)
нагрівали при 80°C протягом 3 г. Реакційну суміш розбавляли MeOH та очищували за
допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в
назві сполуки. РХМС розр. для $C_{26}H_{22}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 424,2; знайдено: 424,0.

Приклад 44

7-(1,4-Диметил-1Н-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



5 Етап 1. 1,4-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол



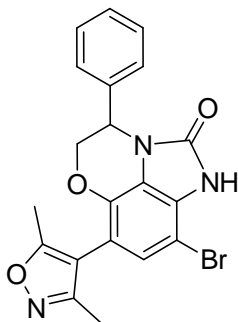
1,4-Диметил-1Н-піразол (50 мг, 0,5 ммоль) перемішували в THF (2 мл) та охолоджували до 0°C. Розчин 1,6 М н-бутиллітію в гексанах (390 мл) додавали по краплинам за допомогою шприця та суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 2 г. Суміш охолоджували до -78°C та додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (110 мл, 0,52 ммоль) по краплинам за допомогою шприця. Суміш перемішували при -78°C протягом 15 хв. та при 0°C протягом 3 г. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі із застосуванням EtOAc в гексанах давало вказану в підзаголовку сполуку. РХМС розр. для $C_{11}H_{20}BN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 223,2; знайдено: 223,0.

Етап 2. 7-(1,4-Диметил-1Н-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

7-Бром-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он (28 мг, 0,084 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (0,67 мл). Додавали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (28 мг, 0,13 ммоль) та калій фосфат (40 мг, 0,2 ммоль) у воді (0,17 мл). Реакційну суміш дезоксигенували нітрогеном. Додавали дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобифеніл-2-іл)(хлор)паладій (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль), а суміш знову дезоксигенували нітрогеном. Реакційну суміш потім перемішували при 90°C під нітрогеном протягом 2 г. Продукт очищували із застосуванням препаративної РХМС (pH 10) для отримання вказаної в назві сполуки. РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 348,1; знайдено: 348,0.

Приклад 45

9-Бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

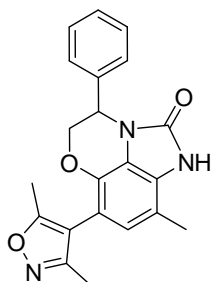


Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 36, але із застосуванням

7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону. РХМС розр. для $C_{20}H_{17}BrN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 426,0; знайдено: 426,0.

Приклад 46

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

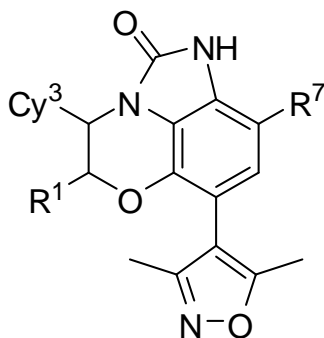


Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 37, але із застосуванням 9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону. РХМС розр. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 362,1; знайдено: 362,2.

Приклади 47A-52

Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 47A-52, коротко викладені в Таблиці 1 нижче. Приклади 47A та 47B та Приклади 48A та 48B являють собою пари діастереоізомерів, які хроматографічно розділяли за допомогою способів, аналогічних способам розділення, описаним вище.

Таблиця 1



Приклад №	Назва	R ¹	R ⁷	Cy ³	Проц. ¹
47A	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 1)		H	Ph	23
47B	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 2)		H	Ph	23
48A	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-(2-гідроксіетил)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 1)		H	Ph	23
48B	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-(2-гідроксіетил)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід (Діастереоізомер 2)		H	Ph	23
49	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-(4-фторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H	H		1

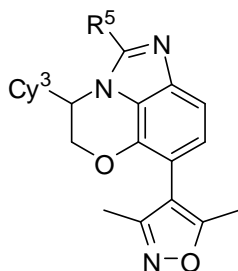
Приклад №	Назва	R ¹	R ⁷	Cy ³	Проц. ¹
50	2-{2-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси}-N-(2-гідроксіетил)ацетамід	H	H		23
51	2-{2-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]фенокси}-N,N - диметилацетамід	H	H		23
52	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-9-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H		Ph	43

¹Синтезували у відповідності до експериментальної методики, аналогічної застосовуваній для синтезу вказаної в Прикладі сполуки.

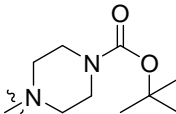
Приклади 53-60

5 Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 53-61, коротко викладені в Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2



Приклад №	Назва	R ⁵	Cy ³	Процедура ¹
53	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		Ph	25
54	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		Ph	25
55	1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол		Ph	25
56	7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперидин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		Ph	25
57	1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-ол		Ph	25
58	1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-3-ол		Ph	25
59	1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол		Ph	25

Пример №	Назва	R ⁵	Cy ³	Процедура ¹
60	4-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат		Ph	25

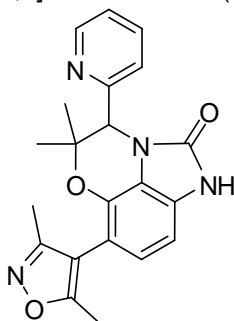
¹Синтезували у відповідності до експериментальної процедури описаної сполуки;

Приклад 61А

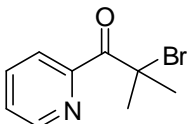
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5,5-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 1)

Приклад 61В

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5,5-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 2)



Етап 1. 2-Бром-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропан-1-он



Бром (2,1 г, 13,4 ммоль), розчинений в оцтовій кислоті (1 мл), повільно додавали до суміші 2-метил-1-(піридин-2-іл)пропан-1-ону (2,0 г, 13 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 105°C протягом 3 г., дозволяли охолонути до кімнатної температури та концентрували in vacuo для отримання темної полутвердої речовини. Неочищений продукт розділяли між етилацетатом та насиченим водним натрій бікарбонатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання 2-бром-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропан-1-ону у вигляді темного масла (3,0 г, 98 %). РХМС розраховано для C₉H₁₁BrNO (M+H)⁺: m/z = 227,9, 229,9; знайдено: 228,1, 230,1.

Етап 2. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5,5-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 13, але із застосуванням 2-бром-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропан-1-ону на Етапі 1. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 10, для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді суміші діастереомерів. Ізмери розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухома фаза: 45 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, Завантаження:13,0 мг у 900 мкл, час утримання: 18 хв., час піку: 9,0, та 12,0 хв.

Діастереоізомер 1, Пік 1 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для C₂₁H₂₁N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 377,1; знайдено: 377,1. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,41 (дт, J = 4,0, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,11 (с, 3H).

Діастереоізомер, Пік 2 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для C₂₁H₂₁N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 377,1; знайдено: 377,1. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,41 (дт, J = 4,0, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,11 (с, 3H).

Приклад 62А

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 1)

Приклад 62B

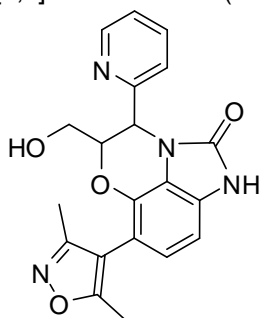
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 2)

Приклад 62C

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 3)

Приклад 62D

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 4)



Літій тетрагідроборат (1,6 мг, 0,071 ммоль) додавали до етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату (20 мг, 0,05 ммоль), з Прикладу 20, у тетрагідрофурані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 3 г., потім розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар концентрували, а неочищений продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат, для отримання продуктів у вигляді суміші діастереомерів. Ізомери розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухома фаза: 45 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, Завантаження: 13,5 мг у 900 мкл, час утримання: 18 хв., час піку: 9,0, 12,1, 24,2 та 15,0 хв.

Діастереоізомер 1, Пік 1 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; знайдено: 379,1.

Діастереоізомер 2, Пік 2 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; знайдено: 379,1. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (м, 1H), 7,26 (дд, J = 7,0, 5,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,22 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,71 – 4,57 (м, 1H), 3,45 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Діастереоізомер 3, Пік 3 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; знайдено: 379,1.

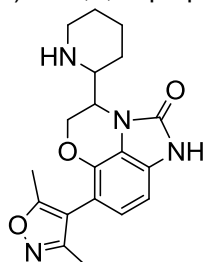
Діастереоізомер 4, Пік 4 у вигляді твердого осаду. РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; знайдено: 379,1.

Приклад 63A

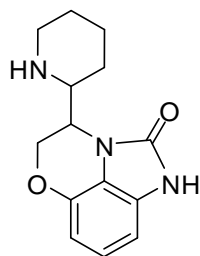
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат (Діастереоізомер 1)

Приклад 63B

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат (Діастереоізомер 2)



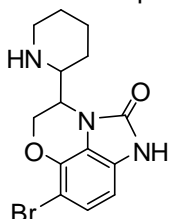
Етап 1. 4-Піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Трициклічний інтермедіат, 4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (0,25 г, 0,98 ммоль) з Прикладу 13, частково розчиняли у метанолі (50,0 мл) та 12,0 М хлористому водню у воді (1,0 мл, 12 ммоль) в посудині Парра. Реакційну суміш дегазували

нітрогеном, з наступним додаванням паладію (10 % на вуглєці), а реакційну суміш завантажували в 55 фунт/кв. дюйм водню та струшували протягом 6 днів. Реакційну суміш відфільтровували для видалення каталізатора та концентрували in vacuo для отримання 4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді темного масла (0,21 г, 82 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 260,1; знайдено: 260,1.

Етап 2. 7-Бром-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



4-Піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (0,20 г, 0,77 ммоль) з Етапу 1 розчиняли в оцтовій кислоті (10,0 мл, 176 ммоль) при кімнатній температурі та повільно додавали N-бромсукцинімід (0,14 г, 0,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 г. та концентрували in vacuo для отримання осаду. Осад розчиняли у етилацетаті, промивали водним калій карбонатом, промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання 7-бром-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді темного масла (0,22 г, 85 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{17}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 338,0, 340,0; знайдено: 338,0, 340,0.

Етап 3. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат

7-Бром-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (0,025 г, 0,074 ммоль) з Етапу 2 об'єднували з (3,5-диметилізоксазол-4-іл)борною кислотою (0,016 г, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл) з калій карбонатом (0,02 г, 0,15 ммоль) у воді (0,38 мл) та дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з дихлорметаном (1:1) (0,006 г, 0,007 ммоль) та нагрівали реакційну суміш в запаяній трубці до 100°C. Після перемішування протягом 2 г. реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури та розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту у вигляді темного масла. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді двох фракцій.

Діастереоізомер 1, Пік 1 у вигляді твердого осаду (0,008 г, 30 %). РХМС розраховано для $C_{19}H_{23}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 355,1; знайдено: 355,1. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 4,02 (дд, J = 12,3, 2,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,26 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 2,84 (с, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,01 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,64 – 1,52 (м, 1H), 1,47 (с, 1H).

Діастереоізомер 2, Пік 2 у вигляді твердого осаду (0,007 г, 27 %). РХМС розраховано для $C_{19}H_{23}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 355,1; знайдено: 355,1.

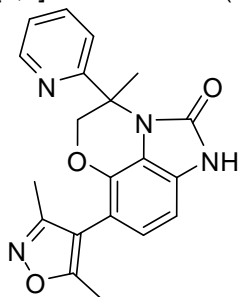
Приклад 69A

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 1)

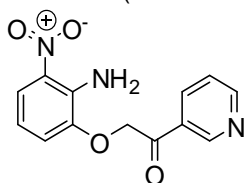
Приклад 69B

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-

де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 2)

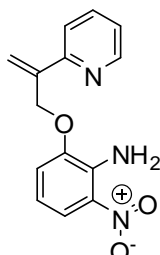


Етап 1. 2-(2-Аміно-3-нітрофенокси)-1-піридин-3-ілетанон



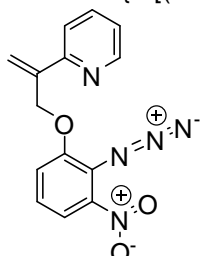
- 5 2-Бром-1-(піридин-3-іл)етанон гідробромід (600 мг, 2 ммоль) (сіль HBr) додавали до суміші 2-аміно-3-нітрофенолу (300 мг, 2 ммоль) та калій карбонату (400 мг, 3 ммоль) в ацетоні (30 мл, 400 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г., розбавляли водою, а потім екстрагували за допомогою етилетаноату. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 2-(2-аміно-3-нітрофенокси)-1-піридин-3-ілетанону (0,35 г, 60 %). РХМС розраховано для $C_{13}H_{12}N_3O_4$ (M+H)⁺: м/з = 274,1; знайдено: 274,1.

Етап 2. 2-Нітро-6-[(2-піридин-2-ілпроп-2-ен-1-іл)окси]анілін



- 15 Калій трет-бутоксид (1,10 г, 9,9 ммоль) додавали до суспензії бромистого метилтрифенілфосфонію (3,0 г, 8 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) під нітрогеном. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г., з наступним додаванням 2-(2-аміно-3-нітрофенокси)-1-піридин-2-ілетанону (2 г, 8 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 г., а потім розділяли між водою та етоксietаном. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат для отримання 2-нітро-6-[(2-піридин-2-ілпроп-2-ен-1-іл)окси]аніліну у вигляді світлокоричневої твердої речовини (0,5 г, 20 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{14}N_3O_3$ (M+H)⁺: м/з = 272,1; знайдено: 272,1.

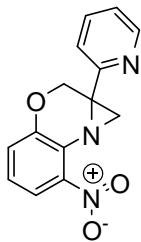
25 Етап 3. 2-{1-[(2-Азидо-3-нітрофенокси)метил]вініл}піридин



- 30 Натрій нітрит (100 мг, 2 ммоль) у воді (4 мл, 60 ммоль) додавали до розчину 2-нітро-6-[(2-піридин-2-ілпроп-2-ен-1-іл)окси]аніліну (350 мг, 1,3 ммоль) у 4,0 М хлористого гідрогену у воді (4 мл, 10 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв., а потім нейтралізовували до pH 6-7 за допомогою твердого натрій бікарбонату. Натрій азид (80 мг, 1 ммоль) у воді (2 мл) додавали по краплинам до суміші, з наступним перемішуванням протягом 30 хв., за цей час реакційна суміш ставала густою суспензією. Отриману суміш відфільтровували та висушували

для отримання 2-{1-[(2-азидо-3-нітрофенокси)метил]вініл}піридину у вигляді темно-жовтої твердої речовини (0,25 г. 83 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 298,1; знайдено: 298,1

Етап 4. 7-Нітро-1а-піридин-2-іл-1а,2 -дигідро-1Н-азирено[2,1-с][1,4]бензоксазин

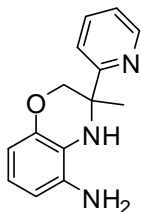


5

Суміш 2-{1-[(2-азидо-3-нітрофенокси)метил]вініл}піридину (250 мг, 0,84 ммоль) в бензолі (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником при 80°C протягом 15 г. Реакційну суміш концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат для отримання 7-нітро-1а-піридин-2-іл-1а,2 -дигідро-1Н-азирено[2,1-с][1,4]бензоксазину у вигляді твердої речовини (0,225 г, 90 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{12}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 270,1; знайдено: 270,1.

10

Етап 5. 3-Метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін

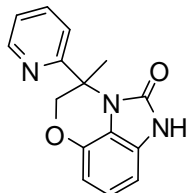


15

Суміш 7-нітро-1а-піридин-2-іл-1а,2 -дигідро-1Н-азирено[2,1-с][1,4]бензоксазину (100 мг, 0,4 ммоль) в метанолі (6 мл) та тетрагідрофурану (2 мл) дегазували нітрогеном в посудині Парра з наступним додаванням паладію (10 % на вуглєці) (30 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш завантажували гідрогеном до 40 фунт/кв. дюйм та струшували протягом 6 часів. Реакційну суміш відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 3-метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (0,030 г. 30 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{16}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 242,1; знайдено: 242,1.

20

Етап 6. 4-Метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он

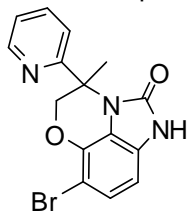


25

Трифосген (40 мг, 0,1 ммоль) додавали до розчину 3-метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (90 мг, 0,4 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) та N,N -діізопропілетиламіну (100 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., а потім розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону у вигляді полутвердої речовини (0,10 г. 90 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{14}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 268,1; знайдено: 268,0.

30

Етап 7. 7-Бром-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



35

N-Бромсукцинімід (60 мг, 0,3 ммоль) додавали до розчину 4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону (90 мг, 0,3 ммоль), оцтової кислоти (6 мл) та ацетонітрилу (6 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. при 0°C, гасили водою та концентрували для отримання неочищеного продукту. Неочищений продукт

розчиняли у етилацетаті та промивали насиченим водним натрій бікарбонатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання темного масла. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат, що містить 20 % етанолу, для отримання 7-бром-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді білостої твердої речовини (0,090 г. 80 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{13}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 346,1, 348,1; знайдено: 345,9, 347,9.

Етап 8. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

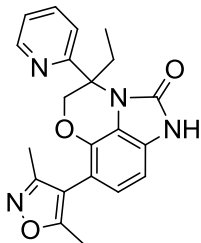
7-Бром-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (80 мг, 0,2 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (10 мл) з калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)боратом (0,070 г, 0,35 ммоль) та калій карбонатом (60 мг, 0,5 ммоль) у воді (5 мл) та дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з дихлорметаном (1:1) (30 мг, 0,04 ммоль), а реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 г., за цей час реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури та розділяли між водою та етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат, що містить 20 % етанолу, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді прозорого масла. Енантіомери розділяли на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 212 × 250 мм; рухома фаза: 45 % етанол в гексанах градієнт: 18 мл/хв ізократичний; час утримання: 11 мин; Завантаження: 4 мг у 900 мкл; час піку: 7,1 та 8,8 хв.

Діастереоізомер 1, Пік 1, у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,010 г. 10 %). РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,1; знайдено: 363,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,55 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,83 – 7,69 (м, 1H), 7,29 (дд, J = 7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

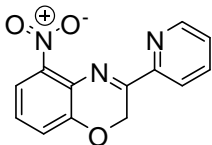
Діастереоізомер 2, Пік 2, у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,010 г. 10 %). РХМС розраховано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,1; знайдено: 363,1.

Приклад 70

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат

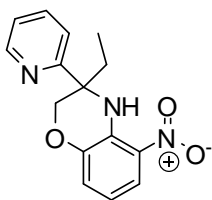


Етап 1. 5-Нітро-3-піридин-2-іл-2H-1,4-бензоксазин



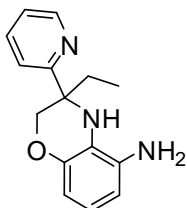
Суміш 5-нітро-3-піридин-2-іл-2H-1,4-бензоксазину та 5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-олу (інтермедіат, Приклад 13) (200 мг, 0,7 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (0,2 мл) та оцтовій кислоті (0,8 мл) при кімнатній температурі та перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ацетонітрилу (15 мл) та концентрували при кімнатній температурі для видалення залишкової оцтової кислоти для отримання 5-нітро-3-піридин-2-іл-2H-1,4-бензоксазину у вигляді світлозеленої твердої речовини (0,20 г. 100 %). РХМС розраховано для $C_{13}H_{10}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 256,1; знайдено: 255,9.

Етап 2. 3-Етил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин



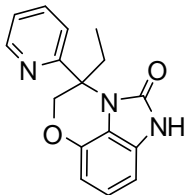
0,5 Метиллітій в бензолі-циклогексані (1,8 мл, 0,88 ммоль) додавали по краплинам до розчину 5-нітро-3-піридин-2-іл-2Н-1,4-бензоксазину (0,025 г, 0,88 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл), охолоджували до -78°C . Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. при -78°C , а потім гасили за допомогою метанолу. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою, а органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат для отримання 3-етил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазину у вигляді твердої речовини (0,021 г. 84 %). РХМС розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 286,1$; знайдено: 286,0.

Етап 3. 3-Етил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін



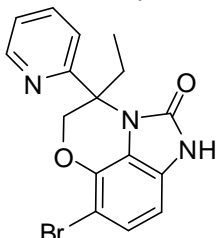
3-Етил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин (10 мг, 0,3 ммоль) розчиняли у метанолі (10 мл) в посудині Парра, дегазували нітрогеном та додавали паладій (10 % на вуглеці) (10 мг). Реакційну посудину стискали до 50 фунт/кв. дюйм гідрогеном та струшували протягом 2 г. Реакційну суміш відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 3-етил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (0,005 г, 40 %). РХМС розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 256,1$; знайдено: 256,0.

Етап 4. 4-Етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



Трифосген (40 мг, 0,1 ммоль) додавали до розчину 3-етил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (80 мг, 0,3 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та N,N-діізопропілетиламіні (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г., а потім розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону (0,060 г. 60 %). РХМС розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 282,1$; знайдено: 282,0.

Етап 5. 7-Бром-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



N-Бромсукцинімід (70 мг, 0,4 ммоль) додавали до розчину 4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону (80 мг, 0,4 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) та оцтової кислоти (10 мл), охолодженій до 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., концентрували для видалення залишкової оцтової кислоти, а отримуваний осад розчиняли у етилацетаті. Органічний шар промивали насиченим водним натрій бікарбонатом, промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 7-бром-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-ону (0,07 г. 80 %). РХМС розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z =$

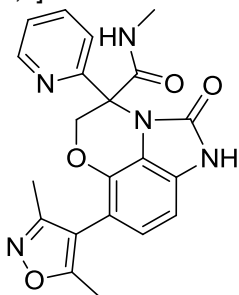
360,1, 362,1; знайдено: 359,8, 361,8.

Етап 6. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат

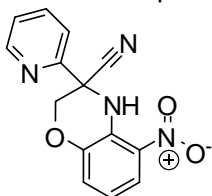
7-Бром-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (50 мг, 0,1 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (6 мл) з калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)боратом (42 мг, 0,21 ммоль) та калій карбонатом (40 мг, 0,3 ммоль) у воді (3 мл) та дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з дихлорметаном (1:1) (20 мг, 0,02 ммоль), а суміш перемішували при 100°C протягом 18 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, а потім розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ із застосуванням колонки C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді білої твердої речовини (0,005 г, 10 %). РХМС розраховано для $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 377,1; знайдено: 377,0. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,58 – 8,47 (м, 1H), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 6,6, 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,71 – 2,51 (м, 1H), 2,37 – 2,21 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 0,98 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Приклад 71

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат

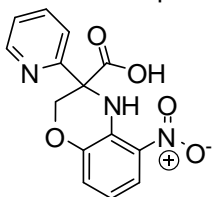


Етап 1. 5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонітрил



Калій ціанід (500 мг, 7 ммоль) додавали до розчину 5-нітро-3-піридин-2-іл-2H-1,4-бензоксазину (1 г, 4 ммоль) (Приклад 70, Етап 1) в ацетонітрилі (20 мл) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою, а органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт кристалізували з метилєнхлориду для отримання 5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонітрилу у вигляді темно-жовтого порошка (0,60 г, 60 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{11}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 283,1; знайдено: 282,9

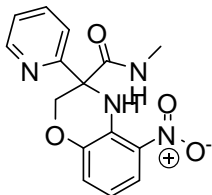
Етап 2. 5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонова кислота



5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонітрил (80 мг, 0,3 ммоль) розчиняли у концентрованій соляній кислоті (3 мл, 100 ммоль) та нагрівали до 100°C протягом 2 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, розбавляли водою та доводили pH до pH 7 за допомогою натрій бікарбонату. Нейтралізований розчин потім екстрагували за допомогою етилетаноату. Об'єднані органічні шари промивали соляним

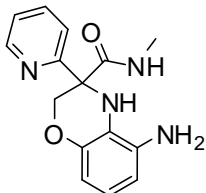
розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеної 5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (0,025 г. 30 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{12}N_3O_5(M+H)^+$: $m/z = 302,1$; знайдено: 301,9.

5 Етап 3. N-Метил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід



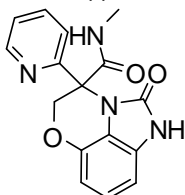
5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонову кислоту (0,044 г. 0,15 ммоль) в N,N -диметилформаміді (3 мл) об'єднували з N,N ,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уроній гексафторфосфатом [Oakwood №: 023926] (160 мг, 0,42 ммоль) та N,N -діізопропілетиламіном (100 мкл, 0,6 ммоль) при кімнатній температурі. Додавали 3,0 М метиламін в етанолі (0,2 мл, 0,6 ммоль), а отримувану суміш перемішували протягом 1 г., в цей час суміш розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали 1 N HCl, промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного твердого N-метил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду (0,020 г. 30 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{15}N_4O_4(M+H)^+$: $m/z = 315,1$; знайдено: 315,0.

Етап 4. 5-Аміно-N-метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід



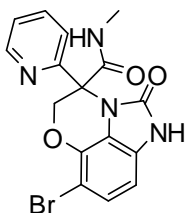
N-метил-5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід (25 мг, 0,080 ммоль) розчиняли у метанолі (5 мл) в посудині Парра та дегазували нітрогеном, з наступним додаванням паладію (10 % на вуглеці) (5 мг, 0,05 ммоль). Реакційну посудину завантажували до 50 фунт/кв. дюйм водню та струшували протягом 2 г. Реакційну суміш відфільтровували та концентрували in vacuo для отримання неочищеного 5-аміно-N-метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду (0,005 г. 100 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{17}N_4O_2(M+H)^+$: $m/z = 285,1$; знайдено: 285,0.

Етап 5. N-Метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід



Трифосген (10 мг, 0,04 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-N-метил-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду (30 мг, 0,1 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) та N,N -діізопропілетиламіні (40 мкл, 0,2 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш потім розділяли між етилацетатом та водою, а органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду у вигляді полутвердої речовини (0,031 г, 100 %). РХМС розраховано для $C_{16}H_{15}N_4O_3(M+H)^+$: $m/z = 311,1$; знайдено: 311,1.

Етап 6. 7-Бром-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід



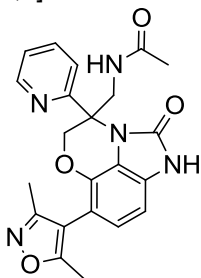
N-Метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід (20 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (3 мл) та оцтовій кислоті (2 мл) та охолоджували до 0°C, з наступним додаванням N-бромсукциніміду (20 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., а потім концентрували для отримання твердого осаду. Осад розчиняли у етилацетаті, промивали насиченим водним натрій бікарбонатом, промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 7-бром-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду (0,020 г, 50 %). РХМС розраховано для $C_{16}H_{14}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 389,1, 391,1; знайдено: 388,9, 390,9.

Етап 7. 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат

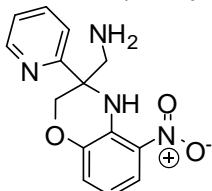
7-Бром-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід (20 мг, 0,05 ммоль) об'єднували з 1,4-діоксаном (2 мл), калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)боратом (16 мг, 0,077 ммоль) та калій карбонатом (10 мг, 0,1 ммоль) у воді (1 мл, 60 ммоль) та дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль) та перемішували реакційну суміш при 110°C протягом 5 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, а потім розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду у вигляді білястої твердої речовини (0,007 г, 30 %). РХМС розраховано для $C_{21}H_{20}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 406,1; знайдено: 405,9. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,57 – 8,45 (м, 1H), 8,19 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,82 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J = 7,6, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 2,72 – 2,60 (м, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Приклад 72

N-{[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]метил}ацетамід 2,2,2-трифторацетат



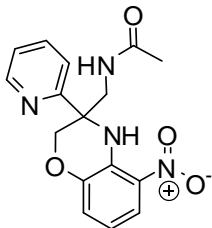
Етап 1. 1-(5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-іл)метанамін



1,0 М Діізобутиلالюміній гідрид в толуені (200 мкл, 0,2 ммоль) додавали по краплинам до розчину 5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонітрилу (50 мг, 0,2 ммоль) (Приклад 71, Етап 1) в толуені (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв., потім гасили за допомогою метанолу. Отриману суміш розділяли між етилацетатом та насиченим водним натрій бікарбонатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного твердого 1-(5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-

іл)метанаміну (0,05 г. 100 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{15}N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 287,1$; знайдено: 287,1.

Етап 2. N-[(5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетамід

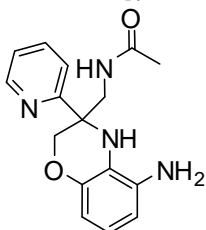


5

Ацетилхлорид (15 мкл, 0,21 ммоль) додавали до суміші 1-(5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метанаміну (50 мг, 0,2 ммоль) в метиленхлориді (3 мл), N,N - діізопропілетиламіні (60 мкл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш потім розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного N-[(5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетаміду (0,040 г. 70 %). РХМС розраховано для $C_{16}H_{17}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 329,1$; знайдено: 329,0

10

Етап 3. N-[(5-Аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетамід

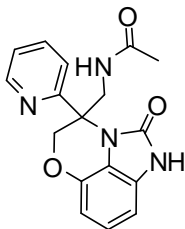


15

N-[(5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетамід (0,040 г. 0,122ммоль) розчиняли у етанолі (5 мл) в посудині Парра та дегазували нітрогеном, з наступним додаванням паладієвого (10 % на вуглеці) (10 мг, 0,09 ммоль) каталізатора. Реакційну посудину завантажували до 50 фунт/кв. дюйм гідроеном та струшували протягом 2 г. Суміш потім відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного N-[(5-аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетаміду (0,040 г. 80 %). РХМС розраховано для $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 299,1$; знайдено: 299,0.

20

Етап 4. N-[(2-Оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетамід



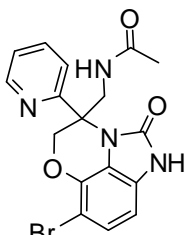
25

Трифосген (20 мг, 0,07 ммоль) додавали до суміші N-[(5-аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-іл)метил]ацетаміду (50 мг, 0,2 ммоль), тетрагідрофурану (5 мл) та N,N - діізопропілетиламіні (60 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., а потім розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного N-[(2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетаміду (0,040 г. 70 %). РХМС розраховано для $C_{17}H_{17}N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,1$; знайдено: 325,1.

30

Етап 5. N-[(7-Бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетамід

35



N-Бромсукцинімід (40 мг, 0,2 ммоль) додавали до суміші N-[(2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетаміду в ацетонітрилі (5 мл) та оцтовій кислоті (3 мл) та охолоджували до 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., концентрували для видалення залишкової оцтової кислоти та розділяли між етилацетатом та насиченим водним натрій бікарбонатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного

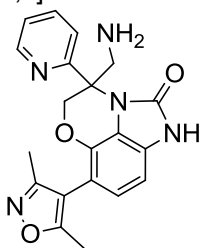
N-[(7-бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетаміду (0,040 г, 60 %). РХМС розраховано для $C_{17}H_{16}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 403,1, 405,1; знайдено: 402,9, 405,0.

Етап 6. N-[(7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетамід 2,2,2-трифторацетат

N-[(7-Бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетамід (20 мг, 0,05 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (2 мл) з калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)боратом (16 мг, 0,077 ммоль) та калій карбонатом (10 мг, 0,1 ммоль) у воді (1 мл) та дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) у комплексі з дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль), а реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 5 г. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, в цей час її розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання N-[(7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетаміду у вигляді білястої твердої речовини (0,010 г, 50 %). РХМС розраховано для $C_{22}H_{22}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 420,1; знайдено: 420,1.

Приклад 73

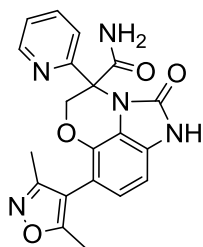
4-(Амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(2,2,2-трифторацетат)



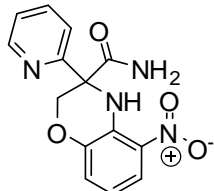
N-[(7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)метил]ацетамід (10 мг, 0,02 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (1 мл) та концентрованій соляній кислоті (200 мкл, 6 ммоль) у воді (800 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 4 г., а потім очищували без обробки за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 4-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді білястої твердої речовини (0,0045 г, 40 %). РХМС розраховано для $C_{20}H_{20}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,1; знайдено: 378,1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 8,68 – 8,58 (м, 1H), 8,20 (шс, 2H), 7,84 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,37 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,73 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,12 – 3,97 (м, 1H), 3,75 – 3,58 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Приклад 74

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат

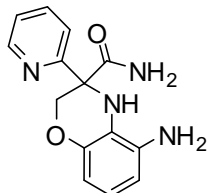


Етап 1. 5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід



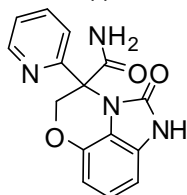
5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонітрил (100 мг, 0,4 ммоль) додавали до енергійно перемішуваної суміші алюміній оксиду (100 мг, 1 ммоль) та метансульфонової кислоти (2 мл, 30 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім нагрівали до 120°C протягом 20 хв., дозволяли охолонути до кімнатної температури та розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом гексан:етилацетат для отримання 5-нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду у вигляді прозорого масла (0,040 г. 40 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{13}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 301,1; знайдено: 301,1.

Етап 2. 5-Аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід



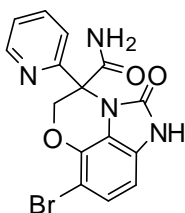
5-Нітро-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамід (0,040 г, 0,13 ммоль) розчиняли у метанолі (5 мл) у посудині Парра та дегазували нітрогеном, з наступним додаванням паладію (10 % на вуглеці) (20 мг, 0,2 ммоль). Реакційну посудину завантажували до 50 фунт/кв. дюйм гідрогеном та струшували протягом 2 г. Реакційну суміш потім відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 5-аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду у вигляді скла (0,040 г. 100 %). РХМС розраховано для $C_{14}H_{15}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 271,1; знайдено: 271,1.

Етап 3. 2-Оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід



Трифосген (20 мг, 0,07 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-3-піридин-2-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксаміду (40 мг, 0,2 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) та N,N - діізопропілетиламіні (60 мкл, 0,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., а потім розділяли між етилацетатом та водою. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду (0,040 г. 80 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{13}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 297,1; знайдено: 297,1.

Етап 4. 7-Бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід



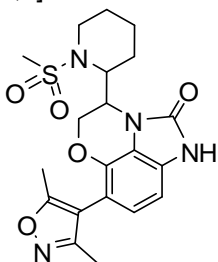
N-Бромсукцинімід (40 мг, 0,2 ммоль) додавали до розчину 2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду, ацетонітрилу (5 мл) та оцтової кислоти (3 мл) та охолоджували до 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 г., а потім концентрували для видалення залишкової оцтової кислоти. Отримуваний осад розділяли між етилацетатом та насиченим водним натрій бікарбонатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного 7-бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду (0,040 г. 60 %). РХМС розраховано для $C_{15}H_{12}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 375,1, 377,1; знайдено: 375,0, 376,9.

Етап 5. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат

7-Бром-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамід (20 мг, 0,05 ммоль), об'єднаний в 1,4-діоксані (2 мл) з калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)боратом (16 мг, 0,077 ммоль) та калій карбонатом (10 мг, 0,1 ммоль) у воді (1 мл), дегазували нітрогеном. Додавали каталізатор [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у комплексі з дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль), та дегазували нітрогеном. Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 5 г., дозволяли охолонути до кімнатної температури та розділяли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду у вигляді білястої твердої речовини (0,010 г. 50 %). РХМС розраховано для $C_{20}H_{18}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 392,1; знайдено: 392,1. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,56 – 8,48 (м, 1H), 7,83 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (м, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,71 (д, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 79

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-[1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл]-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он амін (0,05 г, 0,14 ммоль) (Приклад 63) розчиняли у метиленхлориді (2,0 мл) та N,N-діізопропілетиламіні (0,049 мл, 0,28 ммоль) при кт під нітрогеном. Додавали метансульфонілхлорид (0,010 мл, 0,14 ммоль), а реакційну суміш перемішували при кт. Після перемішування протягом 1 г., реакційну суміш розчиняли у етилацетаті та промивали водою, соляним розчином, висушували над магній сульфатом та концентрували для отримання неочищеного продукту у вигляді темного масла. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ на колонці C-18, елюючи з градієнтом вода:ацетонітрил, забуференим до pH 2 за допомогою TFA, для отримання 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-[1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл]-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону у вигляді двох фракцій:

Приклад 79, Пік 1 у вигляді твердого осаду (0,015 г, 26 %). РХМС розраховано для $C_{20}H_{25}N_4O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 433,1; знайдено: 433,2. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,89 – 4,65 (м, 3H), 4,4-3,9 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,73 – 1,51 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,1 (м, 1H).

Приклад 79, Пік 2 у вигляді твердого осаду (0,010 г, 18 %). РХМС розраховано для

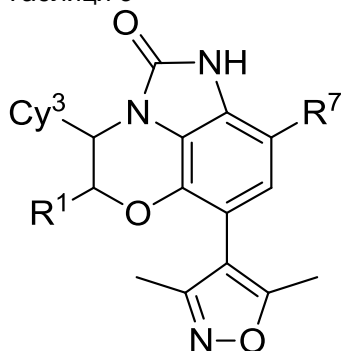
$C_{20}H_{25}N_4O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 433,1; знайдено: 433,2.

Приклади 75-87

Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 75-87, коротко викладені в Таблиці 3 нижче.

5

Таблиця 3



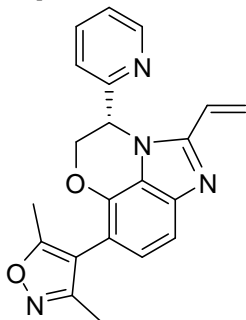
Пр. №	Назва	R ¹	R ⁷	Cy ³	Соль	Proc.*
75	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Me	H			13
76	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат		H		TFA	24
77	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат		H		TFA	24
78	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H	H			5
79	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-[1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл]-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H	H			79
80	2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксамід	H	H			79
81	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат	H			TFA	43
82	5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід 2,2,2-біс(трифторацетат)	H			2TFA	43

Пр. №	Назва	R ¹	R ⁷	Cy ³	Соль	Proc.*
83	трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат	H			TFA	43
84	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-піримідин-5-іл-4,5-дигідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат	H			TFA	43
85	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он 2,2,2-трифторацетат	H			TFA	43
86	етил-(2E)-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]акрилат 2,2,2-трифторацетат	H			TFA	43
87	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-дигідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(2,2,2-трифторацетат)	H			2TFA	43

* Синтезували у відповідності до експериментальної процедури вказаного номеру Прикладу.

Приклад 88

(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-вініл-4,5-дигідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин

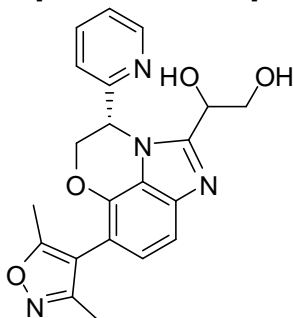


(4S)-2-Хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (277 мг, 0,755 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (0,19 мл, 1,1 ммоль) [Aldrich, кат. № 633348] та калій фосфат (0,3 г, 2 ммоль) [Aldrich, кат. № P5629] розчиняли у воді (2,4 мл) та 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш дезоксигенували нітрогеном та додавали дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобифеніл-2-іл)(хлор)паладій (1:1) (0,03 г, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 741825]. Отриману суміш дезоксигенували нітрогеном та нагрівали при 80°C протягом 3 г. Реакційній суміші потім дозволяли охолонути до кімнатної температури. Додавали етилацетат, а суміш промивали водою та соляним розчином, потім висушували над натрій сульфатом та концентрували. Отримуваний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з етилацетатом в гексанах (75-100 %, етилацетат містить 20 % MeOH), щоб отримати бажаний продукт (0,21 г, 78 %). РХМС у випадку C₂₁H₁₉O₂N₄ (M+H)⁺: розраховане m/z = 359,2; знайдено 359,3; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61 – 8,53 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 7,7, 4,8

Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,75 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 6,69 (д, J = 11,4 Гц, 1Н), 6,34 (дд, J = 17,5, 1,0 Гц, 1Н), 6,09 (дд, J = 2,5 Гц, 2Н), 5,68 (дд, J = 11,4, 1,0 Гц, 1Н), 4,96 (дд, J = 11,6, 2,1 Гц, 1Н), 4,64 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1Н), 2,29 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н).

Приклад 89

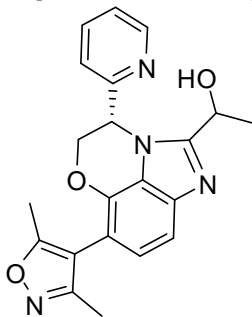
- 5 (1R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]етан-1,2-діол



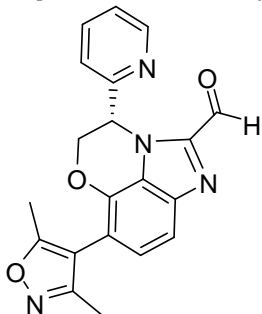
- (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-вініл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (40 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у трет-бутиловому спирті (4 мл) та воді (4 мл). До отриманого розчину при кімнатній температурі додавали суміш A-D міхβ (300 мг, 0,7 ммоль) [Aldrich, кат. № 392766]. Отриману суміш перемішували протягом ночі. Додавали насичений водний натрій сульфід (2 мл) та перемішували суспензію протягом 15 хв. при кімнатній температурі. Суміш потім екстрагували за допомогою дихлорметану. Органічні екстракти об'єднували, промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (0,021 г, 50 %). РХМС у випадку C₂₁H₂₁O₄N₄ (M+H)⁺: розраховане m/z = 393,2; знайдено 393,2.

Приклад 90

- 20 1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]етанол



- Етап 1. (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбальдегід



- 25 (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-вініл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (0,05 г, 0,1 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (1,7 мл). Отримуваний розчин охолоджували до 0°C, потім додавали розчин 0,16 М осмій тетраоксиду у воді (0,3 мл, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 251755] та натрій метаперіодату (140 мг, 0,66 ммоль) [Aldrich, кат. № S1878] у воді (0,1 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш гасили водним насиченим натрій сульфідом (10 мл) протягом 10 хв. при кімнатній температурі. Суміш відфільтровували через шар целіту та

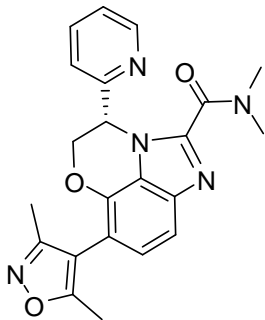
промивали шар дихлорметаном. Органічний шар концентрували під вакуумом. Отримуваний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи етилацетатом в гексанах (75-100 %, етилацетат містить 20 % MeOH), щоб отримати бажаний продукт (0,053 г, 100 %). РХМС у випадку $C_{20}H_{17}O_3N_4$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 361,1; знайдено 361,2.

5 Етап 2. 1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]етанол

До розчину (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбальдегіду (8 мг, 0,02 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) при 0°C додавали по краплинам 3,0 М метилмагнійхлорид в THF (0,01 мл, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 189901]. Після безперервного перемішування протягом 30 хв. при 0°C, реакцію гасили додаванням насиченого водного амоній хлориду (0,5 мл) по краплинам. Отриману суміш розбавляли за допомогою етилетаноату/соляного розчину (3:1) та відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували за допомогою етилетаноату. Об'єднані органічні шари висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт у вигляді суміші діастереомерів (4 мг, 50 %). РХМС у випадку $C_{21}H_{21}O_3N_4$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 377,2, знайдено 377,1.

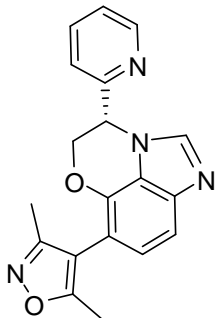
Приклад 91

20 (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамід



Приклад 92

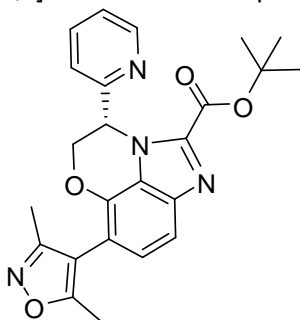
(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



25

Приклад 93

трет-Бутил-(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксилат



30

(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-

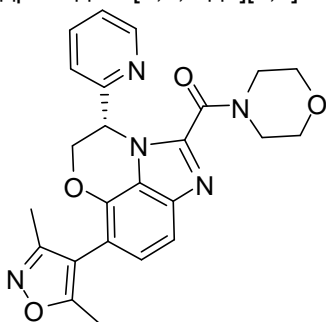
де[1,4]бензоксазин-2-карбальдегід (15 мг, 0,042 ммоль) та диметиламін гідрохлорид (0,0041 г, 0,050 ммоль) [Aldrich, кат. № 126365] розчиняли в ацетонітрилі (1,5 мл) при кімнатній температурі. До отримуваної суміші додавали пентагідрат купрум(II) сульфату (0,0005 г, 0,002 ммоль) [Aldrich, кат. № 209198], кальцій карбонат (0,0046 г, 0,046 ммоль) [Aldrich, кат. № C6763] та 6,0 М трет-бутилгідропероксид в декані (0,0076 мл, 0,046 ммоль) [Aldrich, кат. № 416665]. Реакційну посудину закривали, дегазували та залишали перемішуватися при 40°C протягом 10 годин. Після фільтрації крізь целіт, розчин концентрували, а отримуваний осад очищували за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давала наступні три сполуки:

Приклад 91 (7,2 мг, 43 %) РХМС у випадку $C_{22}H_{22}O_3N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 404,2; знайдено 404,2. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,71 (м, 1H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,28 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,15 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,79 (дд, J = 11,8, 3,9 Гц, 2H), 4,70 (дд, J = 11,7, 3,2 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Приклад 92 (2,4 мг, 17 %) РХМС у випадку $C_{19}H_{17}O_2N_4$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 333,1; знайдено 333,2. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,36 (м, 2H), 7,14 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 2H), 4,74 – 4,67 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

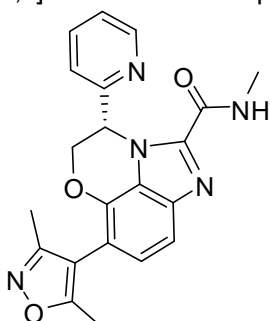
Приклад 93 (3,2 мг, 18 %) РХМС у випадку $C_{24}H_{25}O_4N_4$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 433,2; знайдено 433,2; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (м, 1H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (м, 1H), 7,24 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,00 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Приклад 94
(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроїмідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 91, із застосуванням морфоліну [Aldrich, кат. № 252360] в якості нуклеофілу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку. РХМС у випадку $C_{24}H_{24}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 446,2, знайдено 446,1; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 7,1, 5,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,81 (дд, J = 11,8, 3,7 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,83 – 3,69 (м, 2H), 3,59 (т, J = 8,1 Гц, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

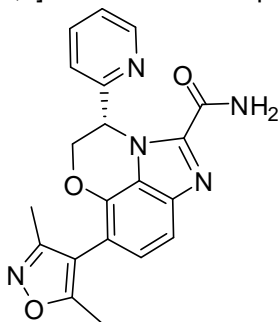
Приклад 95
(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроїмідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамід



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 91, із застосуванням 2,0 М метиламіну у тетрагідрофурані [Aldrich, кат. № 395056] в якості нуклеофілу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60

Приклад 96

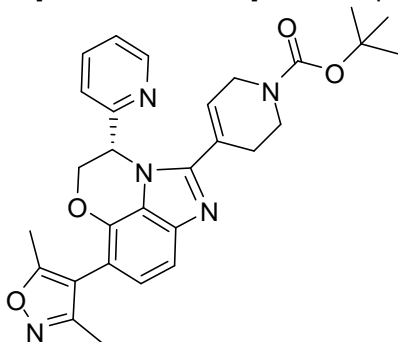
(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамід



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 91, із застосуванням гідроксиламін гідрохлориду [Aldrich, кат. № 159417] в якості нуклеофілу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку. РХМС у випадку $C_{20}H_{18}O_3N_5$ (M+H)⁺: розраховане м/з = 376,1, знайдено 376,2; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,33 (м, 1H), 4,96 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Приклад 97

трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

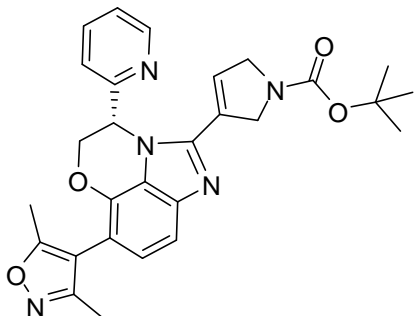


(4S)-2-Хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (80 мг, 0,2 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (100 мг, 0,4 ммоль) [Aldrich, кат. № CDS015890] та калій фосфат (0,09 г, 0,4 ммоль) [Aldrich, кат. № P5629] суспендували в 1,4-діоксані (3 мл) та воді (0,70 мл). Отриману суміш дегазували нітрогеном протягом 10 хв. та додавали дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін-(2'-амінобіфеніл-2-іл)(хлор)паладій (1:1) (0,008 г, 0,01 ммоль) [Aldrich, кат. № 741825], з подальшими додатковими 10 хв. дегазації. Реакційну суміш закривали та нагрівали при 50°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з етилацетатом в гексанах (75-100 %), щоб отримати бажаний продукт (98 мг, 90 %). РХМС у випадку $C_{29}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане м/з = 514,2, знайдено 514,2; ЯМР 1H (300 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,44 – 7,27 (м, 2H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,07 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 11,6,

2,9 Гц, 1H), 4,59 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 4,11 – 3,72 (м, 2H), 3,51 (д, J = 16,0 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Приклад 98

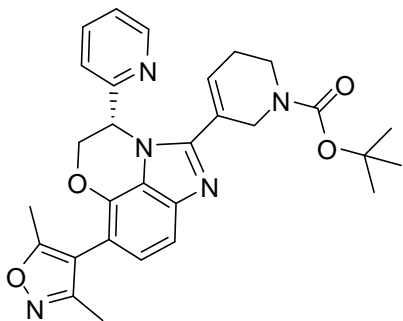
трет-Бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
5 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 97, із застосуванням трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату [Combi-Blocks, кат. № FM2879] в якості реагенту Сузукі, що зв'язує. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії за допомогою етилетаноату в гексанах (75-100 %), щоб отримати вказану в назві сполуку. РХМС у випадку $C_{28}H_{30}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 500,2, знайдено 500,4; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,64 – 8,52 (м, 1H), 7,78 – 7,67 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,30 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,95 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,63 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,32 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,51 (с, 6H), 1,48 (с, 3H).

Приклад 99

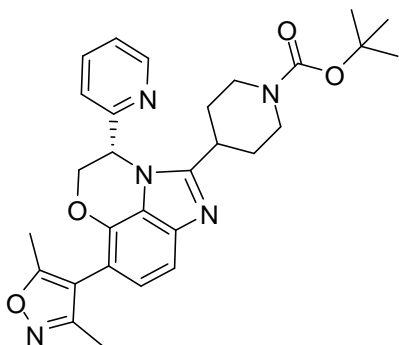
трет-Бутил-5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 97, із застосуванням трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату [Anisyn, кат. № СТ603191] в якості реагенту Сузукі, що зв'язує. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи з етилацетатом в гексанах (75-100 %), щоб отримати вказану в назві сполуку. РХМС у випадку $C_{29}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 514,2, знайдено 514,2; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (м, 1H), 7,74 (дд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 6,9, 5,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,08 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,14 – 4,02 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Приклад 100

трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піридин-1-карбоксилат



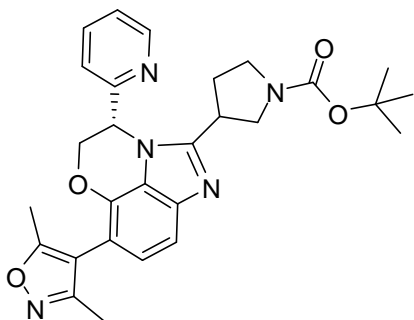
(трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (80 мг, 0,2 ммоль) розчиняли у
метанолі (6 мл), а суміш дегазували нітрогеном протягом 15 хв., з наступним додаванням
5 паладію на карбоні (30 мг, 0,02 ммоль) [Aldrich, кат. № 130108]. Через три цикла
вакуум/заповнення газоподібним нітрогеном, в суміш з повітряним балоном завантажували 1
атм. нітрогену. Після перемішування протягом 2 г. при кімнатній температурі, реакційну суміш
відфільтровували крізь целіт, а потім фільтр промивали метанолом (30 мл). Об'єднані органічні
шари концентрували при зниженому тиску. Осад очищували за допомогою флеш-
10 хроматографії, елюючи з етилацетатом в гексанах (75-100 %), щоб отримати бажаний продукт
(48 мг, 60 %). РХМС у випадку $C_{29}H_{34}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 516,3, знайдено 516,2;
ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 – 8,49 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,06 (д, J = 8,3
Гц, 1H), 6,78 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,00 (м, 1H), 4,89 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 11,6, 3,1
Гц, 1H), 4,16 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,95 (ддд, J = 11,8, 8,3, 3,6 Гц, 1H), 2,88
15 – 2,51 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,06 – 1,94 (м, 1H), 1,92 – 1,66 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Приклад 101A

трет-Бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (Діастереоізомер 1)

Приклад 101B

трет-Бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-1-карбоксилат (Діастереоізомер 2)



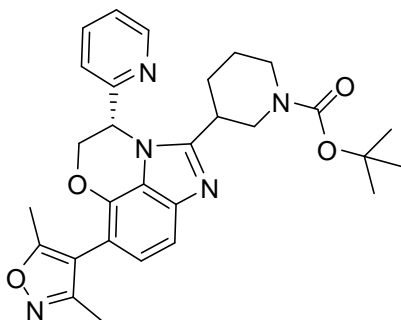
Вказані в назві сполуки отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 99, із
застосуванням трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
25 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату в якості
вихідного матеріалу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18,
елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості
потoku 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку у вигляді двох діастереоізомерів.

Діастереоізомер 1. Препаративна РХМС Пік I. РХМС у випадку $C_{28}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺:
30 розраховане m/z = 502,2; знайдено 502,1; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (с, 1H), 7,78 (с, 1H),
7,37 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,77 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,96 (д, J = 12,8
Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,7, 2,9 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 3,38 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,29 (с,
3H), 2,15 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

Діастереоізомер 2. Препаративна РХМС Пік II. РХМС у випадку $C_{28}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺:
35 розраховане m/z = 502,2; знайдено 502,1; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (д, J = 4,5 Гц, 1H),
7,76 (м, 1H), 7,42 – 7,29 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,91 – 6,73 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,93 (дд,
J = 11,7, 2,0 Гц, 2H), 4,64 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,96 – 3,82 (м, 1H), 3,80 – 3,49 (м, 1H), 2,29 (с, 3H),
2,14 (с, 3H), 2,11 – 1,82 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Приклад 102

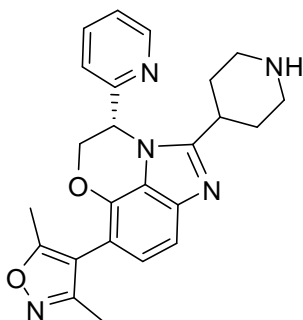
трет-Бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-1-карбоксилат



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 100, із застосуванням трет-бутил 5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку. РХМС у випадку $C_{29}H_{34}O_4N_5$ (M+H)⁺: розраховане м/з = 516,3, знайдено 516,2.

Приклад 103

(4S)-2-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин

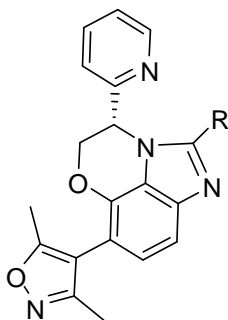


трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (3 мг, 0,006 ммоль) розчиняли у метанолі (0,5 мл) при кімнатній температурі, з наступним додаванням 4,0 М хлористого гідрогену в діоксані (0,5 мл, 2 ммоль) [Aldrich, кат. № 345547]. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Розчинники видаляли в потоці газоподібного нітрогену. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку (1,8 мг, 70 %). РХМС у випадку $C_{24}H_{26}O_2N_5$ (M+H)⁺: розраховане м/з = 416,2, знайдено 416,2.

Приклади 104-108

Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 104-108 в Таблиці 4 були аналогічними тим, які застосовуються для синтезу сполуки Прикладу 103.

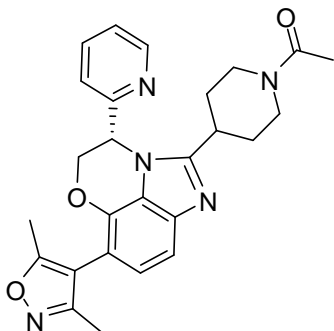
Таблиця 4



Приклад №	Назва	R
104	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин	
105	(4S)-2-(2,5-дигідро-1H-пірол-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин	
106A	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 1)	
106B	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 2)	
107	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин	
108	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-піперидин-3-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (суміш діастереомерів)	

Приклад 109

(4S)-2-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



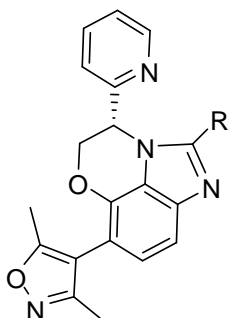
5

До розчину трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (8,8 мг, 0,017 ммоль) в метанолі (1 мл) додавали 4,0 М хлористого водню в діоксані (1 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Розчинники потім випаровували в потоці газоподібного нітрогену. До отриманого осаду додавали триетиламін (0,23 мл, 1,7 ммоль), після чого ацетилхлорид (0,029 мл, 0,41 ммоль). Потім суміш перемішували в потоці газоподібного нітрогену протягом 5 хв. при кімнатній температурі, з наступним видаленням розчинників та залишкових реагентів. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало вказану в назві сполуку (6,3 мг, 81 %). РХМС у випадку $C_{26}H_{28}O_3N_5$ (M+H)⁺: розраховане m/z = 458,2, знайдено 458,2.

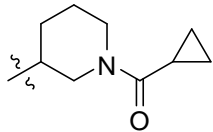
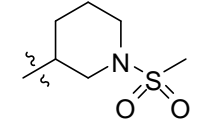
Приклади 110-121

Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 110-121 в Таблиці 5 були аналогічними тим, які застосовують в синтезі у Прикладі 109.

Таблиця 5

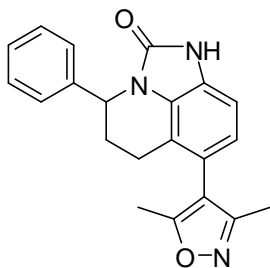


Приклад №	Назва	R	Температура Реакції
110	(4S)-2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		23°C
111	(4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-4-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		23°C
112	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		0°C
113A	(4S)-2-(1-ацетилпіролідін-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 1)		23°C
113B	(4S)-2-(1-ацетилпіролідін-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 2)		23°C
114A	(4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піролідін-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 1)		23°C
114B	(4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піролідін-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (діастереомер 2)		23°C
115	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (суміш діастереомерів)		0°C
116	(4S)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		23°C
117	(4S)-2-(1-ацетилпіперидин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (суміш діастереомерів)		23°C

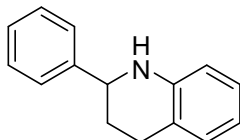
Приклад №	Назва	R	Температура Реакції
118	(4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (суміш діастереомерів)		23°C
119	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (суміш діастереомерів)		0°C

Приклад 120

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он

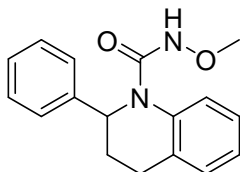


5 Етап 1. 2-Феніл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін



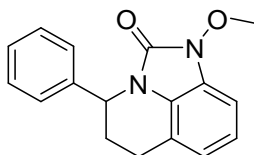
Розчин 2-фенілхіноліну (0,248 г, 1,21 ммоль) [Aldrich, кат. № 299650] в оцтовій кислоті (6,0 мл) обробляли комплексом боран-піридин (0,605 мл, 5,99 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату (50 мл) та промивали 3 М розчином натрій гідроксиду (70 мл), водою (20 мл) та соляним розчином (20 мл). Органічний шар висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного масла. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 25 % етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (0,247 г, 98 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{15}H_{16}N$ ($M+H$)⁺: m/z = 210,1; знайдено: 210,1.

Етап 2. N-Метокси-2-феніл-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксамід



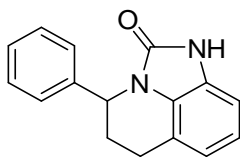
Розчин 2-феніл-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (2,13 г, 10,2 ммоль) та триетиламіну (4,26 мл, 30,5 ммоль) у тетрагідрофурані (30,0 мл) додавали до розчину трифосгену (3,20 г, 10,8 ммоль) у тетрагідрофурані (38,0 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г., обробляли гідрохлоридом метоксиламіну (1,70 г, 20,3 ммоль) та триетиламіну (4,26 мл, 30,5 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 19 г. Реакційну суміш розбавляли водою (200 мл) та екстрагували за допомогою етилетаноату (2 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного масла. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 70 % етилацетат/гексани, етилацетат містить 5 % метанолу) давало бажаний продукт (2,25 г, 78 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{17}H_{19}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 283,1; знайдено: 283,1.

Етап 3. 1-Метокси-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



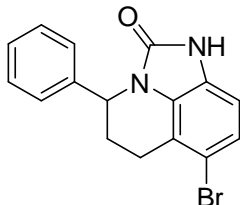
Розчин N-метокси-2-феніл-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксаміду (0,869 г, 3,08 ммоль) у хлороформі (23,2 мл) при 0°C обробляли [I, I -біс(трифторацетокси)йод]бензолом (1,59 г, 3,69 ммоль) чотирма порціями за 20 хв. Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. та при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш потім розбавляли насиченим водним розчином натрій бікарбонату (40 мл) та екстрагували за допомогою дихлорметану (50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного масла. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 70 % етилацетат/гексани, етилацетат містить 5 % метанолу) давало бажаний продукт (0,576 г, 66 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{17}H_{17}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 281,1; знайдено: 281,1.

Етап 4. 4-Феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



Суспензію 1-метокси-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону (0,575 г, 2,05 ммоль) в етанолі (35,9 мл, 615 ммоль) нагрівали до розчинення залишкових твердих часток та охолоджували отримуваний розчин до кімнатної температури. Розчин обробляли оцтовою кислотою (0,233 мл, 4,10 ммоль), дегазували нітрогеном, обробляли паладієвим каталізатором (0,575 г, 100 мас. %) (10 % Pd на вуглеці, типу Degussa) та гідрогенували протягом 17 г. Реакційну суміш відфільтровували, а каталізатор промивали етанолом та метанолом. Фільтрат потім концентрували для отримання бажаного продукту (0,436 г, 85 %) у вигляді рацемічної суміші, яку застосовували без додаткової очистки. РХМС розраховано для $C_{16}H_{15}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 251,1; знайдено: 251,1.

Етап 5. 7-Бром-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



Суспензію 4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону (0,200 г, 0,799 ммоль) в ацетонітрилі (10,0 мл) та оцтовій кислоті (2,42 мл) нагрівали до розчинення залишкових твердих часток та охолоджували отримуваний розчин до 0°C. Отримуваний розчин обробляли розчином N-бромсукциніміду (0,144 г, 0,807 ммоль) в ацетонітрилі (3,0 мл), додавали по краплинам, при 0°C, а потім перемішували при 0°C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували до отримання осаду, який розчиняли у хлороформі (50 мл) та промивали насиченим водним натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеної твердої речовини. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексанів до 50 % етилацетат/гексани, етилацетат містить 5 % метанолу) давало бажаний продукт (0,177 г, 67 %) у вигляді рацемічної суміші разом із додатковим другим бромованим ізомером, 8-бром-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-оном (який не був відокремлений) у співвідношенні 4,4:1. РХМС розраховано для $C_{16}H_{14}BrN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 329,0, 331,0; знайдено: 329,0, 331,0.

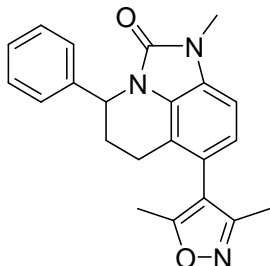
Етап 6. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он

Суміш 7-бром-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону (0,050 г, 0,15 ммоль) (суміш 4,4:1 ізомерів 8-бром-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону в якості мінорного ізомеру), (3,5-диметилізоксазол-4-іл)борної кислоти (10,7 мг, 0,0759 ммоль) та цезій карбонату (99,0 мг, 0,304 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (1,21 мл) та воді (0,303 мл) дегазували нітрогеном протягом 5 хв. Реакційну суміш обробляли за допомогою PEPSI-IPr (5,2 мг, 0,0076 ммоль) [Aldrich, кат. № 669032], дегазували нітрогеном протягом 5 хв. та нагрівали при 90°C протягом 1 г. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою етилетаноату (25 мл) та води (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над натрій

сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання твердого осаду. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (14,7 мг, 28 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ 10,00 (с, 1H), 7,34 – 7,20 (м, 3H), 7,08 – 6,95 (м, 3H), 6,88 – 6,76 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,45 – 1,96 (м, 10H); РХМС розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 346,2; знайдено: 346,1.

Приклад 121

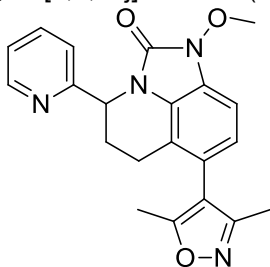
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



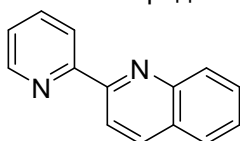
Розчин 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону (10,7 г, 0,031 ммоль) в N,N -диметилформаміді (0,50 мл) обробляли цезій карбонатом (20,2 г, 0,062 ммоль), після чого йодистим метилом (2,9 мкл, 46,5 мкмоль), та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (8,2 мг, 74 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35 – 7,20 (м, 3H), 7,03 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 6,99 – 6,93 (м, 1H), 6,93 – 6,84 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,48 – 2,11 (м, 7H), 2,09 – 1,84 (м, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 360,2; знайдено: 360,1.

Приклад 122

Трифторацетат 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-она

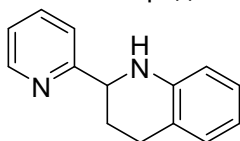


Етап 1. 2-Піридин-2-ілхінолін



Розчин 2-бромхіноліну (1,00 г, 4,81 ммоль) [Aldrich, кат. № 716278] в N,N -диметилформаміді (10,0 мл) (дегазували нітрогеном) обробляли 2-(трибутилстаніл)піридином (1,83 мл, 4,81 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлоридом (0,337 г, 0,481 ммоль). Реакційну суміш дегазували нітрогеном протягом 5 хв. та нагрівали при 110°C протягом 17 г. Реакційну суміш потім розбавляли водою (50 мл) та етером (50 мл) та відфільтровували крізь целіт. Тверді частки промивали додатковим етером (150 мл). Фільтрат промивали водою (150 мл) та соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного осаду. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 70 % етилацетат/гексани, етилацетат містить 5 % метанолу) давало бажаний продукт (0,771 г, 78 %). РХМС розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 207,1; знайдено: 207,1.

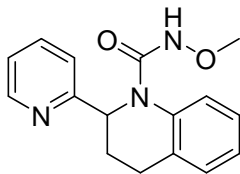
Етап 2. 2-Піридин-2-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін



Суспензію 2-піридин-2-ілхіноліна (0,767 г, 3,72 ммоль), 1,4-дигідро-3,5-дикарбетокси-2,6-

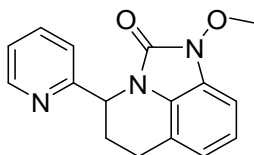
диметилпіридину (2,17 г, 8,55 ммоль) та вторинного кислого дифеніл фосфату (0,0093 г, 0,037 ммоль) в бензолі (18,6 мл) нагрівали при 60°C протягом 10 г. Реакційну суміш обробляли 2-фенілхіноліном (0,305 г, 1,49 ммоль) та нагрівали при 60°C протягом 3 г. Реакційну суміш потім концентрували до отримання неочищеної твердої речовини. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 50 % етилацетат/гексани [етилацетат містить 5 % метанолу]) давало бажаний продукт (0,735 г, 94 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{14}H_{15}N_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 211,1; знайдено: 211,1.

Етап 3. N-Метокси-2-піридин-2-іл-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксамід



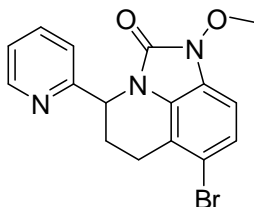
Розчин 2-піридин-2-іл-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (0,723 г, 3,44 ммоль) в метилехлориді (10,3 мл) обробляли 4-нітрофенілметоксикарбаматом (0,948 г, 4,47 ммоль) (Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 109-116), потім по краплинам додавали N,N-діізопропілетиламін (1,20 мл, 6,88 ммоль), а отримувану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Реакційну суміш потім виливали в воду (25 мл) і насичений натрій бікарбонат (25 мл) та екстрагували за допомогою дихлорметану (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеної маслянистої твердої речовини. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 20 % етилацетат/гексани [етилацетат містить 5 % метанолу]) давало бажаний продукт (0,923 г, 95 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{16}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 284,1; знайдено: 284,0.

Етап 4. 1-Метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



Вказану сполуку синтезували у відповідності до процедури Прикладу 120, етап 3, із застосуванням N-метокси-2-піридин-2-іл-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксаміду в якості вихідного матеріалу. РХМС розраховано для $C_{16}H_{16}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 282,1; знайдено: 282,0.

Етап 5. 7-Бром-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



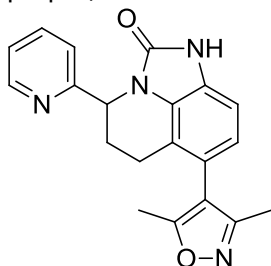
Вказану сполуку синтезували у відповідності до процедури Прикладу 120, етап 5, із застосуванням 1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону в якості вихідного матеріалу. РХМС розраховано для $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 360,0, 362,0; знайдено: 359,9, 361,9.

Етап 6. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он трифторацетат

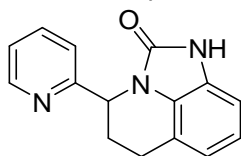
Суспензію 7-бром-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону (0,132 г, 0,367 ммоль) (у вигляді суміші бромованих ізомерів) та цезій фториду (0,195 г, 1,29 ммоль) у трет-бутиловому спирті (1,22 мл) та воді (0,612 мл) дегазували нітрогеном протягом 10 хв. Реакційну суміш обробляли (3,5-диметилізоксазол-4-іл)борною кислотою (0,0518 г, 0,367 ммоль) з наступним додаванням 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладію (2:1) (5,2 мг, 7,35 мкмоль). Суміш дегазували нітрогеном протягом додаткових 5 хв. та нагрівали при 80°C протягом 1,5 г., в цей час реакційну суміш обробляли цезій фторидом (0,0558 г, 0,367 ммоль), (3,5-диметилізоксазол-4-іл)борною кислотою (0,104 г, 0,735 ммоль) та 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладієм (2:1) (5,20 мг, 0,00735 ммоль), дегазували нітрогеном та перемішували при 100°C протягом 14 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату (40 мл) та води (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували для

отримання твердого осаду. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 20 % етилацетат/гексани, етилацетат містить 5 % метанолу) давало неочищений продукт. Додаткова очистка за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давала бажаний продукт (95 мг, 53 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,54 – 2,46 (м, 3H), 2,45 – 2,31 (м, 2H), 2,29 – 2,16 (м, 2H), 2,08 (д, $J = 25,9$ Гц, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 377,2$; знайдено: 377,0.

Приклад 123
7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он трифторацетат

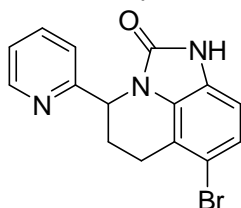


Етап 1. 4-Піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он



Вказану сполуку синтезували у відповідності до процедури Прикладу 120, етап 4, із застосуванням 1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону в якості вихідного матеріалу. РХМС розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 252,1$; знайдено: 252,1.

Етап 2. 7-Бром-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он

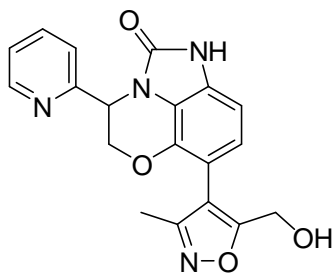


Вказану сполуку синтезували у відповідності до процедури прикладу 120, етап 5, із застосуванням 4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону в якості вихідного матеріалу. РХМС розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 330,0$, $332,0$; знайдено: 329,9, 331,9.

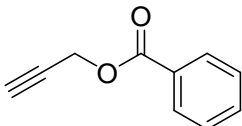
Етап 3. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-он трифторацетат

Вказану сполуку синтезували у відповідності до процедури Прикладу 120, етап 6, із застосуванням 7-бром-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону в якості вихідного матеріалу. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 8,55 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,49 – 7,31 (м, 1H), 7,25 – 7,10 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,90 – 6,72 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 2,55 – 2,28 (м, 5H), 2,27 – 1,89 (м, 5H); РХМС розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 347,1$; знайдено: 347,1.

Приклад 124
7-[5-(Гідроксиметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

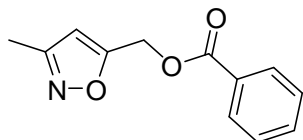


Етап 1. Проп-2-ін-1-ілбензоат



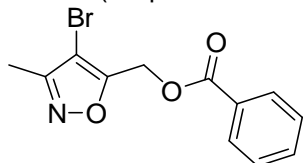
Розчин 2-пропін-1-олу (10,0 мл, 172 ммоль) у метиленхлориді (496 мл) та триетиламіні (47,9
 5 мл, 344 ммоль) при 0°C обробляли бензоїлхлоридом (20,0 мл, 172 ммоль), додавали за період
 часу 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. з наступним додатковим
 перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш гасили водою (300
 10 мл). Водний шар відокремлювали та екстрагували за допомогою дихлорметану (2 x 200 мл).
 Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 200 мл) та соляним розчином (100 мл),
 висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання
 бажаного продукту (27 г, 98 %), який застосовували без додаткової очистки. РХМС розраховано
 для $C_{10}H_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 161,1; знайдено: 161,0.

Етап 2. (3-Метилізоксазол-5-іл)метилбензоат



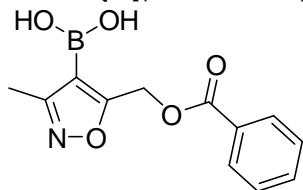
Розчин проп-2-ін-1-ілбензоату (26,0 г, 162 ммоль) у хлороформі (598 мл) обробляли
 15 триетиламіном (11,3 мл, 81,2 ммоль) та ацетальдоксимом (14,4 г, 244 ммоль). Реакційну суміш
 охолоджували до 0°C, обробляли натрій гіпохлоритом (551 мл, 487 ммоль) (торговий ґатунок
 ~5 % водний) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Шари розділяли та
 20 екстрагували водний шар за допомогою дихлорметану (2 x 200 мл). Об'єднані органічні шари
 промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували
 та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової
 флеш-хроматографії (100 % гексани до 30 % етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (20,1
 г, 57 %). РХМС розраховано для $C_{12}H_{12}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 218,1; знайдено: 218,1.

Етап 3. (4-Бром-3-метилізоксазол-5-іл)метилбензоат



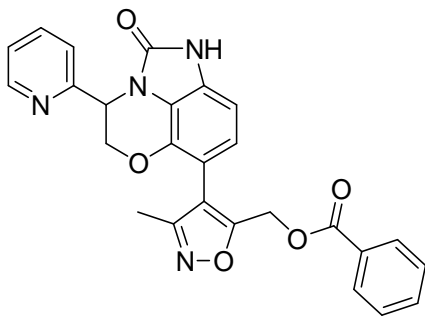
Розчин (3-метилізоксазол-5-іл)метилбензоату (20,1 г, 92,4 ммоль) в оцтовій кислоті (77,3 мл)
 25 обробляли N-бромсукцинімідом (19,7 г, 111 ммоль) та нагрівали в закритій пробірці при 90°C
 протягом 4 г. Реакційну суміш розбавляли соляним розчином та екстрагували за допомогою
 етилетаноату. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над
 30 магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту.
 Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 20 %
 етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (21,6 г, 79 %). РХМС розраховано для
 $C_{12}H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 296,0, 298,0; знайдено: 296,0, 298,0.

Етап 4. {5-[(Бензоїлокси)метил]-3-метилізоксазол-4-іл}борна кислота



Колбу, що містить хлорид біс(ацетонітрил)паладій(II) (0,40 г, 1,6 ммоль) та 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N -диметилбіфеніл-2-амін (2,10 г, 5,34 ммоль), вакуумували та ще раз заповнювали нітрогеном (повторювали три цикли). Додавання (4-бром-3-метилізоксазол-5-іл)метилбензоату (14,9 г, 50,4 ммоль) (у вигляді розчину в 1,4-діоксані (32 мл)) супроводжувалося наступним додаванням 1,0 М 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану у тетрагідрофурани (85,7 мл) та триетиламіні (21,1 мл, 151 ммоль). Отриману суміш барботували нітрогеном протягом 5 хв., а потім нагрівали при 100°C протягом 1 г. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою етилетаноату та води. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного боронатного естеру. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 40 % етилацетат/гексани) давало проміжний боронатний естер. Очищений боронатний естер розчиняли у тетрагідрофурани (110 мл), розбавляли водою (50 мл) та обробляли натрій періодатом (20,3 г, 94,7 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 15 хв., обробляли за допомогою 1,0 М хлористого гідрогену у воді (64,0 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш потім екстрагували за допомогою етилетаноату (3 x 60 мл), промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеної борної кислоти. Перекристалізація з етилетаноату/гексанів давала бажаний продукт (2,2 г). Фільтрат концентрували, а отримуваний осад промивали гексанами для отримання додаткового продукту (4,85 г) (7,05 г загалом, 54 % сумарного виходу). РХМС розраховано для $C_{12}H_{13}BNO_5$ (M+H)⁺: м/з = 262,1; знайдено: 262,1.

Етап 5. [3-Метил-4-(2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-7-іл)ізоксазол-5-іл]метилбензоат



Розчин 7-бром-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (687 мг, 2,07 ммоль) та {5-[(бензоїлокси)метил]-3-метилізоксазол-4-іл}борної кислоти (1,08 г, 4,14 ммоль) в 1,4-діоксані (15,7 мл) та воді (4 мл) дегазували нітрогеном. Реакційну суміш обробляли за допомогою [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), у комплексі з дихлорметаном (1:1) (253 мг, 0,310 ммоль), дегазували нітрогеном та нагрівали в закритій пробірці при 80°C протягом 30 хв., в цей час реакційну суміш обробляли за допомогою {5-[(бензоїлокси)метил]-3-метилізоксазол-4-іл}борної кислоти (1,08 г, 4,14 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), у комплексі з дихлорметаном (1:1) (10 мг, 12,2 мкмоль), дегазували нітрогеном та нагрівали при 80°C протягом додаткових 30 хв. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою етилетаноату та води. Органічний шар відокремлювали та промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (30 % етилацетат/гексани до 100 % етилетаноату [етилацетат містить 5 % метанолу]) давало бажаний продукт (0,589 г, 58 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{26}H_{21}N_4O_5$ (M+H)⁺: м/з = 469,1; знайдено: 469,1.

Етап 6. 7-[5-(Гідроксиметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

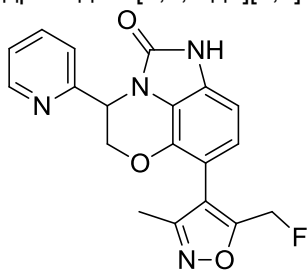
Розчин [3-метил-4-(2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-7-іл)ізоксазол-5-іл]метилбензоату (15,0 мг, 0,0320 ммоль) у тетрагідрофурани (1,0 мл) та метанолі (1,0 мл) обробляли за допомогою 2,0 М літій гідроксиду у воді (0,10 мл, 0,20 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш гасили за допомогою 6 N хлористого гідрогену у воді (до pH ~ 2), а потім концентрували. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 30 мл/хв.) давало бажаний продукт (8 мг, 69 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,77 (дд, J = 11,4, 1,8 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 11,4, 3,1

Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,15 (с, 1H), 2,06 (с, 3H); РХМС розраховано для $C_{19}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 365,1; знайдено: 365,1.

Приклад 125

Трифторацетат

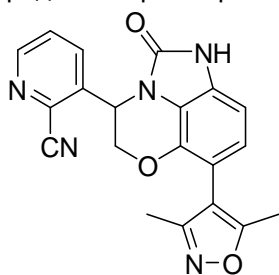
7-[5-(фторметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону



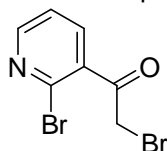
Розчин 7-[5-(гідроксиметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (15,0 мг 0,0412 ммоль) в метиленхлориді (0,30 мл) охолоджували до -78°C, обробляли диметиламіносурфур трифторидом (6,03 мг, 0,0453 ммоль) та давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували для отримання твердого осаду. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 30 мл/хв.) давало бажаний продукт (8 мг, 40 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,89 (ддд, J = 7,8, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,5, 5,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,60 (дд, J = 2,7, 2,7 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,82 (дд, J = 11,5, 2,6 Гц, 1H), 4,52 (дд, J = 11,5, 3,2 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H); РХМС розраховано для $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 367,1; знайдено: 367,1.

Приклад 126

3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрил

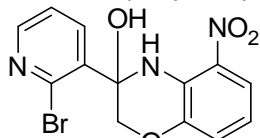


Етап 1. 2-Бром-1-(2-бромпіридин-3-іл)етанон



Розчин 1-(2-бромпіридин-3-іл)етанону (2,10 г, 10,5 ммоль) в оцтовій кислоті (28,0 мл) обробляли бромом (595 мкл, 11,5 ммоль) та нагрівали при 90°C протягом 1 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату та насиченим водним розчином натрій бікарбонату. Водний шар відокремлювали та додатково екстрагували за допомогою етилетаноату (2 x 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (10 % етилацетат/гексани до 30 % етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (2,15 г, 73 %). РХМС розраховано для $C_7H_6Br_2NO$ (M+H)⁺: m/z = 277,9, 279,9, 281,9; знайдено: 277,7, 279,7, 281,8.

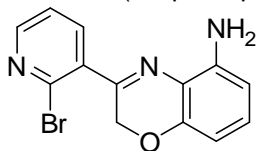
Етап 2. 3-(2-Бромпіридин-3-іл)-5-нітро-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-ол



Розчин 2-бром-1-(2-бромпіридин-3-іл)етанону (2,15 г, 7,71 ммоль) в метиленхлориді (77,1 мл) та воді (19,3 мл) обробляли калій карбонатом (2,13 г, 15,4 ммоль), тетра-N-бутиламоній бромідом (500 мг, 1,50 ммоль) та 2-аміно-3-нітрофенолом (1,31 г, 8,48 ммоль) та нагрівали при

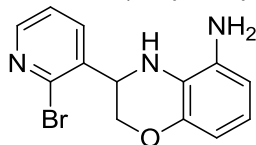
40°C протягом 5 г. Реакційну суміш потім розбавляли соляним розчином. Водний шар відокремлювали та екстрагували за допомогою дихлорметану (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 % гексани до 35 % етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (2,45 г, 90 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{13}H_{11}BrN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 352,0, 354,0; знайдено: 351,7, 353,8.

Етап 3. 3-(2-Бромпіридин-3-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін



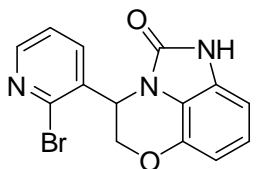
Суспензію феруму (1,71 г, 30,7 ммоль) (<10 мікрон) в етанолі (33,5 мл) обробляли за допомогою 1,0 М хлористого гідрогену у воді (3,1 мл, 3,1 ммоль) та перемішували при 60°C протягом 2 г. Суміш потім охолоджували до 55-60°C та обробляли 5,0 М амоній хлоридом у воді (5,3 мл, 26,4 ммоль) з наступним додаванням 3-(2-бромпіридин-3-іл)-5-нітро-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-олу (2,16 г, 6,13 ммоль, промивали 5 мл етанолу). Отримувану суспензію перемішували при 60-65°C протягом 2 г. Суспензію розбавляли за допомогою ацетонітрилу до близько 100 мл та відфільтровували крізь целіт. Тверду речовину промивали додатковим ацетонітрилом та концентрували фільтрат до твердої речовини. Вказану тверду речовину розчиняли у етилацетаті, який потім висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання бажаного продукту (1,85 г, 99 %), застосовуваного без додаткової очистки. РХМС розраховано для $C_{13}H_{11}BrN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 304,0, 306,0; знайдено: 304,0, 306,0.

Етап 4. 3-(2-Бромпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін трис-трифторацетат



Суспензію 3-(2-бромпіридин-3-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (1,85 г, 6,08 ммоль) в етанолі (20,0 мл) та воді (4,0 мл) обробляли натрій тетрагідроборатом (460 мг, 12,2 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, в цей час суміш обробляли додатковим натрій тетрагідроборатом (200 мг, 5,3 ммоль) та нагрівали при 90°C протягом 2 г. Реакційну суміш гасили оцтовою кислотою та розбавляли за допомогою етилетаноату. Органічний шар відокремлювали та промивали насиченим водним натрій бікарбонатом, водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (1,69 г, 66 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{13}H_{13}BrN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 306,0, 308,0; знайдено: 305,9, 307,9.

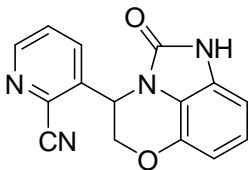
Етап 5. 4-(2-Бромпіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



Розчин 3-(2-бромпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну трис-трифторацетату (1,69 г, 4,01 ммоль) в етилацетаті (17,8 мл) при 50°C обробляли N,N -карбонілдіімідазолом (0,78 г, 4,8 ммоль) та перемішували при 50°C протягом 1 г. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C. Отримуваний осад збирали за допомогою фільтрації та промивали етером. Фільтрат концентрували для отримання неочищеної твердої речовини. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 30 мл/хв.) давало бажаний продукт, який об'єднували з осадженим матеріалом (0,970 г загалом, 73 % сумарного виходу) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{14}H_{11}BrN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 332,0, 334,0; знайдено: 331,8, 333,8.

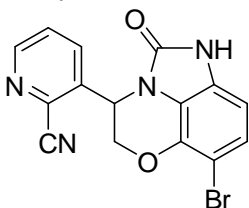
Етап 6. 3-(2-Оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)піридин-2-

карбонітрил



Суспензію 4-(2-бромпіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (964 мг, 2,90 ммоль), цинк ціаніду (1,00 г, 8,70 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (335 мг, 0,290 ммоль) у N,N -диметилформаміді (20,4 мл) дегазували та нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 20 хв. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату та промивали насиченим водним натрій бікарбонатом, водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Неочищений продукт суспендували в гарячому етилацетаті та розбавляли гексанами до подвоєння об'єму, що призводило до випадання в осад твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали етилацетатом для отримання бажаного продукту (656 мг). Фільтрат концентрували до отримання осаду, який очищували за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) для отримання бажаного продукту, який об'єднували з осадженим матеріалом (0,709 г загалом, 88 % сумарного виходу) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{15}H_{11}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 279,1; знайдено: 278,9.

Етап 7. 3-(7-Бром-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)піридин-2-карбонітрил



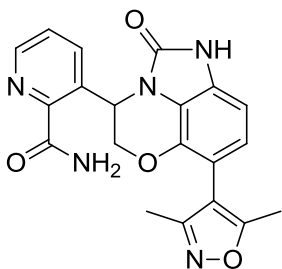
Розчин 3-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)піридин-2-карбонітрилу (709 мг, 2,548 ммоль) у N,N -диметилформаміді (25,0 мл) обробляли за допомогою N-бромсукциніміду (630 мг, 3,54 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату та промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (0,44 г, 48 %) у вигляді рацемічної суміші. РХМС розраховано для $C_{15}H_{10}BrN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 357,0, 359,0; знайдено: 356,8, 358,8.

Етап 8. 3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрил

Закриту пробірку, що містить 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N -диметиланілін - дихлорпаладій (2:1) (11,5 мг, 0,0162 ммоль), цезій фторид (574 мг, 3,78 ммоль), 3-(7-бром-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл)піридин-2-карбонітрил (386 мг, 1,01 ммоль) та (3,5-диметилізоксазол-4-іл)борну кислоту (533 мг, 3,78 ммоль) розміщували під вакуум та ще раз заповнювали нітрогеном (повторювали 3х). Закриту пробірку завантажували 1-бутанолом (4,92 мл) та водою (1,2 мл), а суміш дегазували за допомогою барботування нітрогеном протягом 15 хв. та нагрівали при 100°C протягом 2 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату, промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (342 мг, 85 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (уш с, 1H), 8,81 – 8,66 (м, 1H), 7,80 – 7,62 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,74 – 5,51 (м, 1H), 4,58 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); РХМС розраховано для $C_{20}H_{16}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 374,1; знайдено: 374,1.

Приклад 127

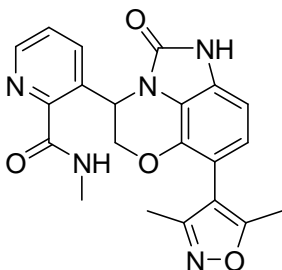
3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксамід трифторацетат



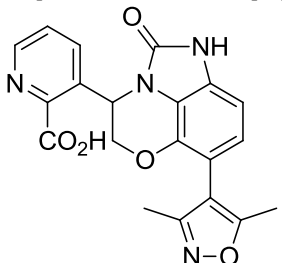
Розчин 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу (12,0 мг, 0,0321 ммоль) в диметилсульфоксиді
(120 мкл) при 0°C обробляли пероксидом гідрогену (5,36 мкл, 0,0524 ммоль) (30 % розчин),
5 після чого калій карбонатом (1 мг, 0,008 ммоль), та перемішували протягом ночі при кімнатній
температурі. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з
градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку
30 мл/хв.) давало бажаний продукт (10 мг, 62 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц,
ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,73 – 8,49 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,6 Гц,
1H), 7,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,56 – 6,41 (м, 1H),
10 4,53 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H); РХМС розраховано для C₂₀H₁₈N₅O₄ (M+H)⁺: m/z =
392,1; знайдено: 392,1.

Приклад 128

3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-
15 іл]-N-метилпіридин-2-карбоксамід



Етап 1. Гидрохлорид 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонової кислоти



Розчин 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу (342 мг, 0,916 ммоль) в 6,0 М хлористому
гідрогені у воді (32,6 мл, 196 ммоль) нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 30 хв.
Реакційну суміш концентрували для отримання бажаного продукту (357 мг, 91 %) у вигляді
рацемічної суміші, яку застосовували без додаткової очистки. РХМС розраховано для
20 C₂₀H₁₇N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 393,1; знайдено: 392,9.

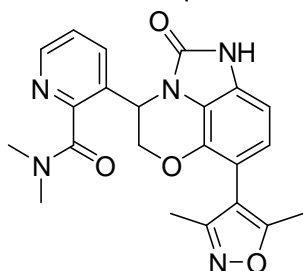
Етап 2. 3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Розчин 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-
де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонової кислоти (10,0 мг, 0,026 ммоль) у N,N -
диметилформаміді (0,50 мл) обробляли метиламоній хлоридом (4,30 мг, 0,064 ммоль), після
30 чого N,N -діізопропілетиламіном (22,2 мкл, 0,127 ммоль), та перемішували при кімнатній
температурі протягом 5 хв. Реакційну суміш обробляли бензотриазол-1-
ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфатом [Aldrich №: 226084] (16,9 мг, 0,038
ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Очищення за допомогою
35 препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що
містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (5 мг,
48 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 – 8,91 (м, 1H), 8,57 (д, J =

3,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,93 – 6,74 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,65 – 4,37 (м, 2H), 2,62 (д, J = 10,1 Гц, 6H), 2,24 (с, 1,5H), 2,07 (с, 1,5H); РХМС розраховано для $C_{21}H_{20}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 406,1; знайдено: 406,1.

Приклад 129

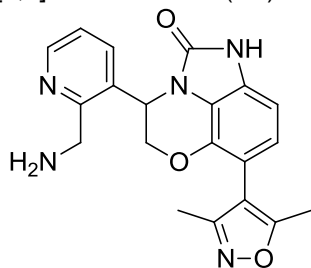
- 5 3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N,N -диметилпіридин-2-карбоксамід



Вказану в назві сполуку синтезували у відповідності до процедури Прикладу 128, етап 2, замінюючи її на диметиламін в якості вихідного матеріалу. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,27 (дд, J = 3,3, 3,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,28 (м, 2H), 3,04 (с, 1,5H), 2,86 (с, 1,5H), 2,62 (д, J = 10,1 Гц, 6H), 2,27 (с, 1,5H), 2,10 (с, 1,5H); РХМС розраховано для $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,2; знайдено: 420,1.

Приклад 130

- 15 4-[2-(Амінометил)піридин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(трифторацетат)

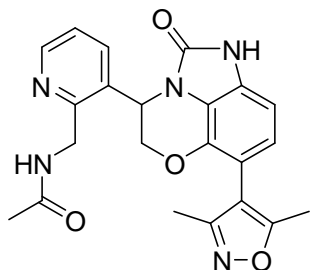


Розчин

- 20 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу (50,0 мг, 0,134 ммоль) в метанолі (25,0 мл) та 6,0 М хлористому водню в воді (0,250 мл, 1,50 ммоль) в посудині Парра продували нітрогеном та обробляли паладієвим каталізатором (28,5 мг, 0,013 ммоль) (10 % Pd на вуглецї, типу Degussa). Реакційну посудину завантажували до 50 фунт/кв. дюйм водню та струшували протягом 5 г. Реакційну суміш потім відфільтровували крізь целіт. Тверді частки промивали додатковим метанолом (150 мл) та концентрували фільтрат для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 25 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (39 мг, 48 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,60 (дд, J = 4,5, 1,8 Гц, 1H), 8,48 – 8,23 (м, 2H), 7,54 – 7,28 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,80 – 5,54 (м, 1H), 4,85 – 4,30 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); РХМС розраховано для $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 378,2; знайдено: 378,1.

Приклад 131

N-({3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-іл}метил)ацетамід

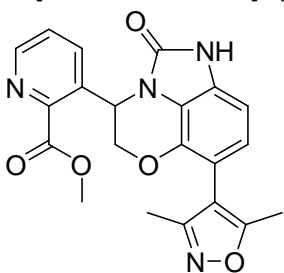


- 35 Розчин 4-[2-(амінометил)піридин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(трифторацетату) (35,0 мг, 0,058 ммоль) в метиленхлориді (2,0 мл) обробляли N,N -діізопропілетиламіном (50,3 мкл, 0,289 ммоль) та перемішували. Після того,

як вихідний матеріал був повністю розчинений, реакційну суміш обробляли ацетилхлоридом (49,3 мкл, 0,069 ммоль) (додавали у вигляді 10 % розчину в дихлорметані) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш гасили за допомогою метанолу та концентрували розчин для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (18 мг, 74 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (уш с, 1H), 8,50 – 8,47 (м, 1H), 8,44 (дд, $J = 5,2, 5,2$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J = 7,9, 4,7$ Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,88 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 3,1, 3,1$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 15,1, 6,1$ Гц, 1H), 4,55 – 4,47 (м, 2H), 4,44 (дд, $J = 11,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,88 (с, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 420,2$; знайдено: 420,1.

Приклад 132

Метил-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксилат

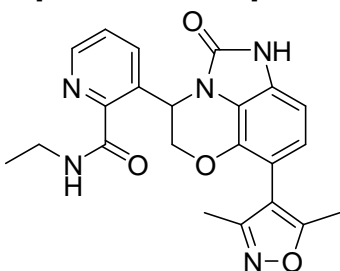


Розчин

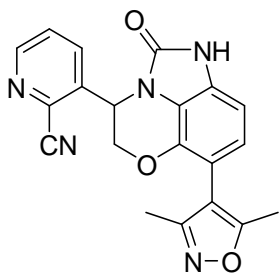
3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонової кислоти (294 мг, 0,7493 ммоль) в метанолі (60,0 мл) обробляли однією краплиною концентрованої сірчаної кислоти та нагрівали в закритій пробірці протягом ночі при 80°C . Реакційну суміш потім концентрували до твердого осаду. Вказаний осад розбавляли за допомогою етилетаноату (100 мл) та насиченого водного розчину натрій бікарбонату та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 часа. Після розчинення, водний шар відокремлювали та екстрагували за допомогою етилетаноату (2х). Об'єднані органічні шари промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (300 мг, 99 %) у вигляді рацемічної суміші. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (дд, $J = 4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,1, 4,6$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,00 (дд, $J = 2,9, 2,9$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 2,9$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 407,1$; знайдено: 407,0.

Приклад 133

Окремий енантіомер 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-етилпіридин-2-карбоксаміду

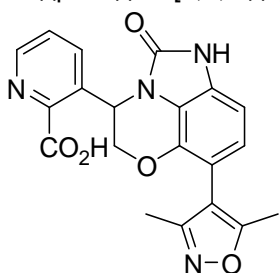


Етап 1. Розділення ізомерів 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу



Рацемічну суміш 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу відокремлювали за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Phenomenex Lux Cellulose C2, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи з 60 % етанолу в гексанах при 18 мл/хв, 90 мг за інєкцією) для отримання піку 1 (RT = 9,2 хв.) та піку 2 (RT = 15,9 хв.). Пік 1 визначали як більш активний та застосовували для синтезу наступних аналогів.

Етап 2. Окремий енантіомер 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонової кислоти



Розчин 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу (2,23 г, 5,97 ммоль) (Пік 1 з Етапу 1) у 6,0 М хлористому водню у воді (50 мл, 300 ммоль) нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (1,41 г, 60 %) у вигляді окремого енантіомеру. РХМС розраховано для $C_{20}H_{17}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 393,1; знайдено: 393,1.

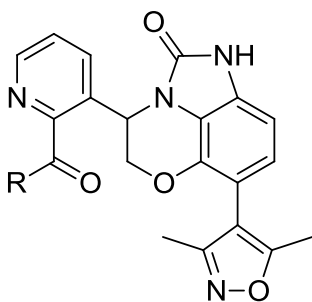
Етап 3. 3-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-етилпіридин-2-карбоксамід

Розчин 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідрімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонової кислоти (30,0 мг, 0,0764 ммоль) (з Етапу 2) в N,N - диметилформаміді (1,0 мл) обробляли етиламином (10,8 мкл, 0,191 ммоль), після чого N,N - діізопропілетиламином (66,6 мкл, 0,382 ммоль), та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім реакційну суміш обробляли бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфатом [Aldrich №: 226084] (50,7 мг, 0,115 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (23 мг, 71 %) у вигляді окремого енантіомеру. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (дд, J = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,54 – 6,41 (м, 1H), 4,64 – 4,45 (м, 2H), 3,43 – 3,24 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,15 (т, J = 7,2 Гц, 3H); РХМС розраховано для $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,2; знайдено: 420,2.

Приклади 134-136

Приклади 134-136, наведені в Таблиці 6, синтезували у вигляді окремих енантіомерів у відповідності до процедури Прикладу 133.

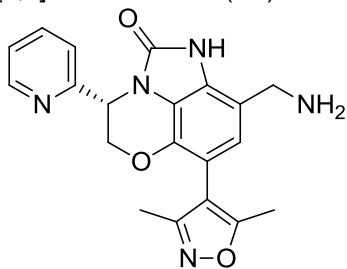
Таблиця 6



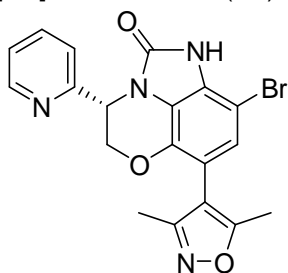
Пр. №	Назва	R
134	N-Циклопропіл-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксамід	
135	3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксамід	
136	3-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксамід	

Приклад 137

- 5 (4S)-9-(Амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(трифторацетат)



Етап 1. (4S)-9-Бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



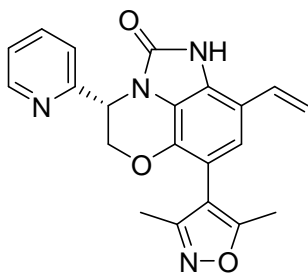
10

Розчин (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (2,50 г, 7,18 ммоль) у тетрагідрофурані (47 мл) обробляли N-бромсукцинімідом (1,40 г, 7,89 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г., в цей час реакційну суміш обробляли додатковим N-бромсукцинімідом (0,70 г, 3,93 ммоль) та перемішували при 45°C протягом 3 г. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату та промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (50 % етилацетат/гексани до 100 % етилацетат) давало бажаний продукт (3,0 г, 98 %) у вигляді окремого енантіомеру. РХМС розраховано для $C_{19}H_{16}BrN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 427,1, 429,1; знайдено: 426,8, 428,8.

15

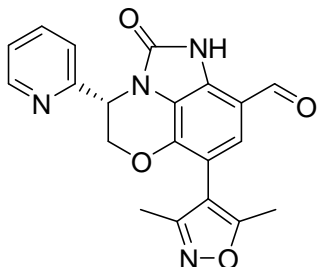
20

Етап 2. (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-вініл-4,5-дигідромідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



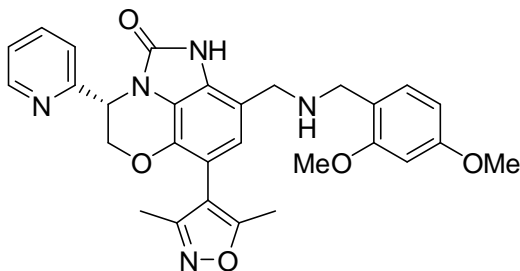
Суміш (4S)-9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (3,00 г, 7,02 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-
 діоксаборолану (2,14 мл, 12,6 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), у
 5 комплексі з дихлорметаном (1:1) (570 мг, 0,70 ммоль) та калій карбонату (2,90 г, 21 ммоль) в
 1,4-діоксані (40 мл) та воді (20 мл) нагрівали при 80°C протягом 1 г. Суміш потім виливали в воду
 та екстрагували за допомогою етилетаноату. Екстракти промивали соляним розчином,
 висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували. Очищення за
 10 допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 % етилацетат/гексани до 90 %
 етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (1,69 г, 64 %) у вигляді окремого енантіомеру.
 РХМС розраховано для $C_{21}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 375,1; знайдено: 375,1.

Етап 3. (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-
 тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегід



Суміш (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-вініл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (1690 мг, 4,51 ммоль) у воді (7,8 мл) та тетрагідрофурані (104 мл)
 обробляли натрій метаперіодатом (2,90 г, 13,5 ммоль) та нагрівали при 60°C протягом 1 г.
 Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату та промивали водою та соляним
 розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для
 20 отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії
 (50 % етилацетат/гексани до 100 % етилацетат/гексани) давало бажаний продукт (0,797 г, 47 %)
 у вигляді окремого енантіомеру. РХМС розраховано для $C_{20}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 377,1;
 знайдено: 376,9.

Етап 4. (4S)-9-([(2,4-Диметоксибензил)аміно]метил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-
 2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



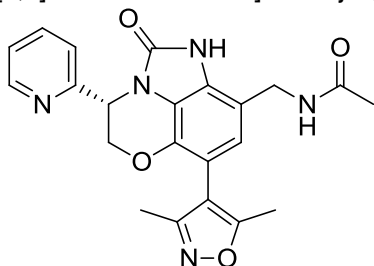
Розчин (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-
 тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегіду (250 мг, 0,664 ммоль) в етанолі
 (12,5 мл) обробляли 1-(2,4-диметоксифеніл)метанаміном [Aldrich №: 432725] (150 мкл, 0,996
 30 ммоль) та оцтовою кислотою (20,0 мкл, 0,352 ммоль) та нагрівали при 60°C протягом 1 г.
 Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли натрій цианоборгідрид
 (210 мг, 3,3 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш
 потім гасили оцтовою кислотою (1 мл) та розбавляли за допомогою етилетаноату. Органічний
 шар промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом,
 відфільтровували та концентрували для отримання бажаного продукту (0,40 г, 97 %) у вигляді
 35 окремого енантіомеру, який застосовували без додаткової очистки. РХМС розраховано для
 $C_{29}H_{30}N_5O_5$ (M+H)⁺: м/з = 528,2; знайдено: 528,0.

Етап 5. (4S)-9-(Амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(трифторацетат)

Розчин (4S)-9-[[2,4-диметоксибензил)аміно]метил]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (70,0 мг, 0,133 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (5 мл) та воді (30 мкл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 10 хв. Реакційну суміш концентрували для отримання твердого осаду. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (66 мг, 82 %) у вигляді окремого енантіомеру. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,48 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,18 (уш с, 2H), 7,80 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,1, 5,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,89 – 4,73 (м, 1H), 4,44 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: м/з = 378,2; знайдено: 378,0.

Приклад 138

N-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]ацетамід трифторацетат



Розчин

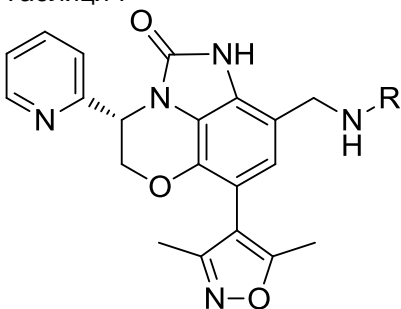
(4S)-9-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он біс(трифторацетату) (10,0 мг, 0,0265 ммоль) в метиленхлориді (1,00 мл) обробляли N,N -діізопропілетиламіном (13,8 мкл, 0,0795 ммоль), після чого ацетилхлоридом, (2,26 мкл, 0,0318 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували для отримання твердого осаду. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт (9 мг, 81 %) у вигляді окремого енантіомеру. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 8,31 (дд, J = 5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (м, 1H), 7,14 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,53 (дд, J = 2,4, 2,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,87 (с, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$: м/з = 420,2; знайдено: 420,0.

Приклади 139-143

Приклади 139-142 в Таблиці 7 синтезували у вигляді окремих енантіомерів у відповідності до процедури Прикладу 138.

Приклад 143 в Таблиці 7 синтезували у відповідності до процедури Прикладу 128, Етап 2.

Таблиця 7



Пр. №	Назва	R
139	N-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-2-фенілацетамід	
140	N-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-2-метоксиацетамід	

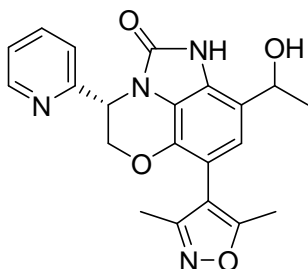
Пр. №	Назва	R
141	N-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]метансульфонамід	
142	N-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]-N'-ізопропілсечовина	
143	2-(Диметиламіно)-N-[[[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-іл]метил]ацетамід	

Приклад 144А

(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідроксietил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 1)

5 Приклад 144В

(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідроксietил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Діастереоізомер 2)



Розчин

10 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегіду (1,30 г, 3,45 ммоль) (окремий енантіомер з Прикладу 137, етап 3) у тетрагідрофурані (30,0 мл) обробляли 3,0 М метилмагній йодидом у етоксietані (4,03 мл, 12,1 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли за допомогою етилетаноату, промивали водою та соляним розчином, висушували над магній сульфатом, відфільтровували та концентрували для

15 отримання неочищеного продукту. Очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи з градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % амоній гідроксиду, при швидкості потоку 60 мл/хв.) давало бажаний продукт у вигляді діастереоізомерів. Діастереоізомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Chiracel AD-H, 20 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи за допомогою 50 % етанолу в гексанах при 12 мл/хв, 45 мг за

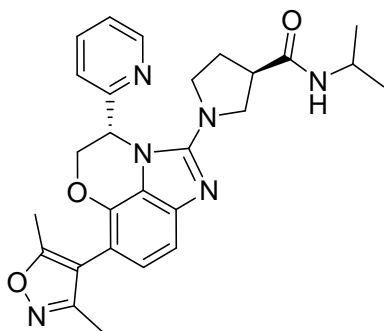
20 ін'єкцію) для отримання Піку 1 (Діастереоізомер 1, RT = 10,2 хв.) та Піку 2 (Діастереоізомер 2, RT = 12,6 хв.).

Діастереоізомер 1, Пік 1: ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,03 (уш с, 1H), 8,51 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,3, 5,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,21 (уш с, 1H), 4,95 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,4, 1,5 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 11,4, 3,0 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,37 (д, J = 6,4 Гц, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 393,2; знайдено: 393,0.

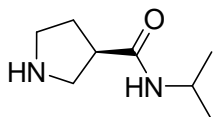
Діастереоізомер 2, Пік 2: ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,97 (уш с, 1H), 8,52 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,20 (уш с, 1H), 4,92 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,4, 1,7 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 11,4, 3,0 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,40 (д, J = 6,4 Гц, 3H); РХМС розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 393,2; знайдено: 393,1.

Приклад 145

(3R)-1-[[[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-ізопропілпіролідин-3-карбоксамід



Етап 1. (3R)-N-Ізопропілпіролідін-3-карбоксамід



До (3R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-карбонової кислоти (150 мг, 0,70 ммоль) у N,N -
 5 диметилформаміді (3,0 мл) додавали N,N -діізопропілетиламін (0,25 мл, 1,4 ммоль) та 1-
 гідроксибензотриазол (94 мг, 0,70 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі
 протягом 5 хв., з наступним додаванням N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід
 гідрохлориду (150 мг, 0,77 ммоль). Суміш потім перемішували протягом 20 хв. Додавали 2-
 10 пропанамін (59 мкл, 0,69 ммоль), а суміш перемішували протягом ночі. Суміш потім розбавляли
 за допомогою етилетаноату та промивали насиченим водним натрій бікарбонатом. Водний шар
 відокремлювали та екстрагували за допомогою додаткового етилацетата. Об'єднані органічні
 шари висушували над магній сульфатом, концентрували та очищували за допомогою
 15 препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 2 для отримання бажаного вос-захищеного
 інтермедіату. Фракції продукту концентрували та обробляли за допомогою 4,0 М хлористого
 гідрогену в 1,4-діоксані (2,0 мл) протягом 30 хв., в цей час суміш концентрували та розчиняли у
 DCM/MeOH та обробляли зі смолою Trisamine (Silicycle) протягом 30 хв. Отриману суміш
 відфільтровували, а розчини випаровували для отримання бажаної сполуки (63 мг, 58 %), яку
 застосовують на наступному етапі без додаткової очистки. РХМС розр. для $C_8H_{17}N_2O$ (M+H)⁺:
 m/z = 157,1; знайдено: 157,2.

Етап 2. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-ізопропілпіролідін-3-карбоксамід

Триетиламін (110 мкл, 0,79 ммоль) та (3R)-N-ізопропілпіролідін-3-карбоксамід (120 мг, 0,74
 ммоль) додавали до розчину (4S)-2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 25 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (66,0 мг, 0,18 ммоль) у N-метилпіролідиноні (1,5 мл), а
 отримувану суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 5 хв. Суміш розбавляли
 за допомогою метанолу та двічі очищували за допомогою препаративної РХМС із
 застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (8,9 мг, 10 %). РХМС
 розр. для $C_{27}H_{31}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 487,2; знайдено: 487,3. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO) δ 8,54 (дд, J
 = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 6,8, 4,9 Гц,
 1H), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,09 (т, 1H), 4,82 (дд, J
 = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 4,53 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,85 – 3,71 (м, 3H), 3,43 (дд, J = 9,6, 7,6 Гц, 1H),
 3,39 – 3,32 (м, 1H), 2,90 (п, J = 7,8 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,01 (дд, J
 = 10,1, 6,6 Гц, 6H).

Приклад 146А

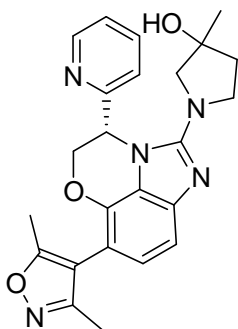
1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіролідін-3-ол (Діастереоізомер 1)

Приклад 146В

1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіролідін-3-ол (Діастереоізомер 2)

Приклад 146С

1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіролідін-3-ол (Суміш діастереоізомерів)



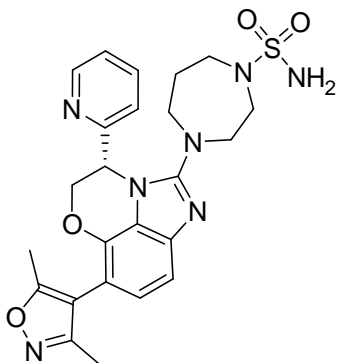
Триетиламін (0,76 мл, 5,5 ммоль) та 3-метилпіролідін-3-ол гідрохлорид (563 мг, 4,09 ммоль) додавали до (4S)-2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (100 мг, 0,27 ммоль) у N-метилпіролідиноні (3 мл), а отримувану суміш нагрівали в мікровхвильовій печі при 150°C протягом 20 хв. Суміш потім розбавляли метанолом та очищували за допомогою препаративної РХМС в буфері з рН 2, потім за допомогою препаративної препаративної LCМС в буфері з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді суміші діастереомерів (47,1 мг, 40 %). РХМС розр. для $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 432,2; знайдено: 432,2. Ізмери розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухома фаза: 20 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, час утримання: 30 хв., час піку: 23,0 та 25,7 хв

Приклад 146А, Пік 1, 12,6 мг, 11 %, РХМС розр. для $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 432,2; знайдено: 432,2.

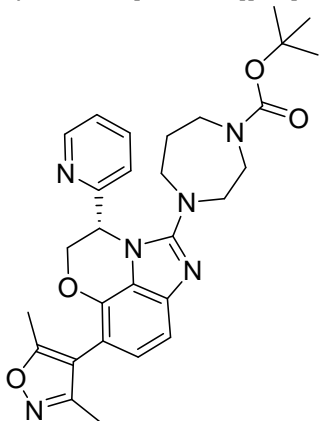
Приклад 146В, Пік 2, 12,6 мг, 11 %, РХМС розр. для $C_{24}H_{26}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 432,2; знайдено: 432,2.

Приклад 147

4-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-сульфонамід

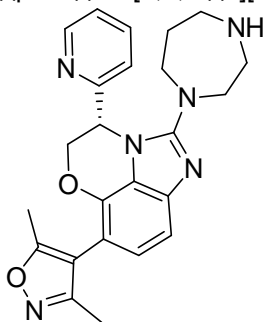


Етап 1. трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 146, замінюючи її на трет-бутил 1,4-діазепан-1-карбоксилат. Суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (63 мг, 36 %). РХМС розр. для $C_{29}H_{35}N_6O_4$ (M+H)⁺: м/з = 531,3; знайдено: 531,3.

Етап 2. (4S)-2-(1,4-Діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



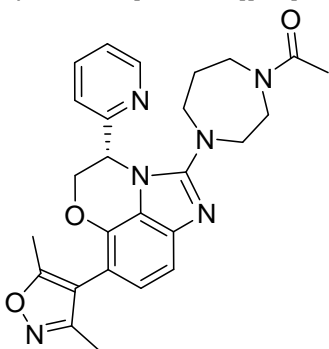
трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат (53 мг, 0,10 ммоль) обробляли розчином 4,0 М хлористого гідрогену в 1,4-діоксані (2,0 мл) протягом 10 хв. Суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (28,5 мг, 66 %). РХМС розр. для $C_{24}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺: м/з = 431,2; знайдено: 431,3.

Етап 3. 4-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-сульфонамід

(4S)-2-(1,4-Діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (5,8 мг, 0,013 ммоль) та сульфамід (7,8 мг, 0,081 ммоль) розчиняли в піридині (0,71 мл), а розчин нагрівали при 120°C протягом 3 хв. в мікрохвильовій печі. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (5,1 мг, 74 %). РХМС розр. для $C_{24}H_{27}N_7O_4S$ (M+H)⁺: м/з = 510,2; знайдено: 509,7.

Приклад 148

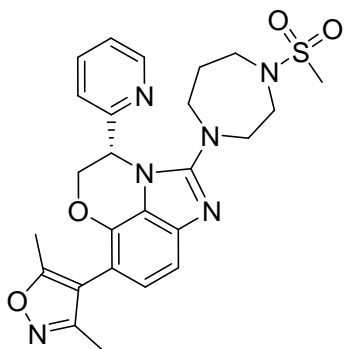
(4S)-2-(4-Ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



До розчину (4S)-2-(1,4-діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (5,0 мг, 0,012 ммоль) в метиленхлориді (0,44 мл), додавали триетиламін (8,1 мкл, 0,058 ммоль), після чого ацетилхлорид (1,6 мкл, 0,023 ммоль), а суміш перемішували протягом 5 хв. Суміш потім розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (3,5 мг, 64 %). РХМС розр. для $C_{26}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: м/з = 473,2; знайдено: 473,3.

Приклад 149

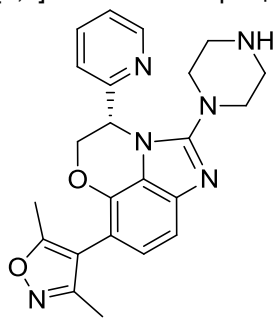
(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



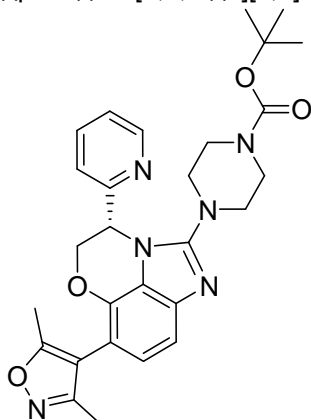
Триетиламін (8,1 мкл, 0,058 ммоль) додавали до розчину (4S)-2-(1,4-діазепан-1-іл)-7-(3,5-
 5 диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (5,0 мг, 0,012
 ммоль) в метиленхлориді (0,44 мл), а суміш охолоджували до 0°C. Потім додавали
 метансульфонілхлорид (1,8 мкл, 0,023 ммоль), а суміш перемішували протягом 5 хв. при 0°C.
 Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із
 застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки (3,8 мг, 64 %). РХМС
 розр. для $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; знайдено: 509,2.

Приклад 150

10 (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-піперазин-1-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин тригідрохлорид



Етап 1. трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат



15 Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 146,
 замінюючи її на трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат. Суміш концентрували та очищували за
 допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання продукту.
 РХМС розр. для $C_{28}H_{33}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 517,3; знайдено: 517,4.

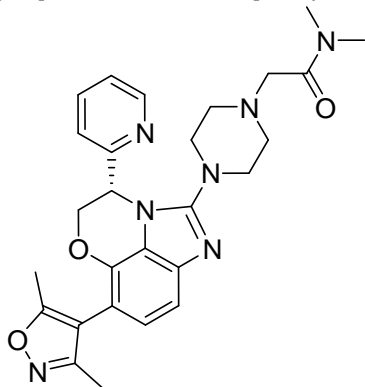
20 Етап 2. (4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-піперазин-1-іл-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин тригідрохлорид

трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат (45 мг, 0,087 ммоль) перемішували в 4 N HCl в
 діоксанах (3 мл) та метанолі (2 мл) протягом 30 хв., в цей час розчин випаровували для
 25 отримання вказаної в назві сполуки (45 мг, 92 %). РХМС розр. для $C_{27}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z =
 417,2; знайдено: 417,3.

Приклад 151

2-{4-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-

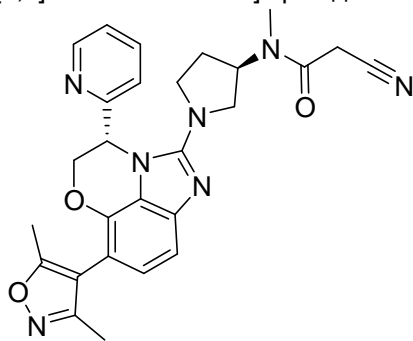
де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}-N,N -диметилацетамід



До розчину тригідрохлориду (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-піперазин-1-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (10 мг, 0,03 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл) додавали калій карбонат (18 мг, 0,13 ммоль), після чого 2-хлор-N,N -диметилацетамід (2,7 мкл, 0,026 ммоль) та перемішували суміш протягом 5 хв. Суміш потім нагрівали при 60°C протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з pH 10 для отримання вказаної в назві сполуки, (3,7 мг, 30 %). РХМС розр. для $C_{27}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 502,2; знайдено: 502,3.

Приклад 152

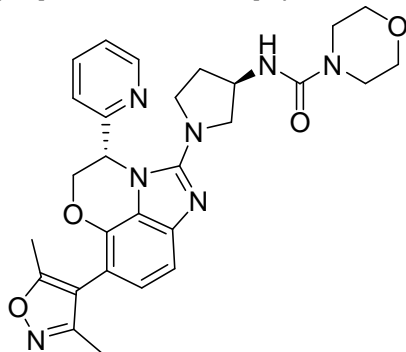
2-Ціано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}-N-метилацетамід



Триетиламін (8,2 мкл, 0,059 ммоль) та етанол (1,0 мл) додавали до розчину (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідін-3-аміну (8,5 мг, 0,020 ммоль) в метиленхлориді (0,50 мл), з наступним додаванням 3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)окси]-3-оксoproпаннітрила (7,2 мг, 0,039 ммоль), а суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш потім розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з pH 10 для отримання вказаної в назві сполуки (1,4 мг, 14 %). РХМС розр. для $C_{27}H_{28}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 498,2; знайдено: 498,3.

Приклад 153

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}морфолін-4-карбоксамід

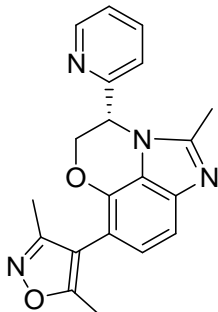


До розчину (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5 дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-амін тригідрохлориду (35 мг, 0,068 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл), додавали триетиламін (18 мкл, 0,13 ммоль), після чого морфолін-4-

карбамоїлхлорид (10 мкл, 0,1 ммоль), а суміш перемішували протягом 5 хв. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки, (4,1 мг, 30 %). РХМС розр. для $C_{28}H_{32}N_7O_4$ (M+H)⁺: м/з = 530,2; знайдено: 530,3.

5 Приклад 154

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин

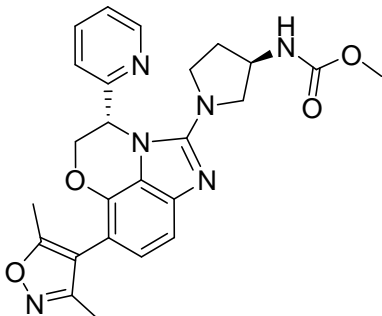


Суміш

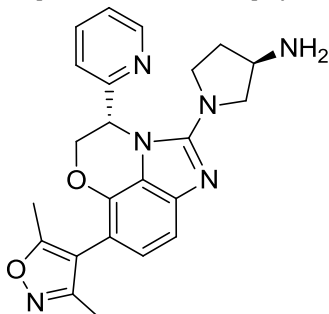
10 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (45 мг, 0,12 ммоль), 2,0 М метилцинк хлориду в THF (310 мкл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (7 мг, 0,006 ммоль) в THF (2 мл) нагрівали під нітрогеном в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 5 хв. Очищення за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 давало вказану в назві сполуку (21 мг, 49 %). РХМС розр. для $C_{20}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺: м/з = 347,1; знайдено: 347,2. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,1, 5,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,55 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 2H), 4,29 – 4,09 (м, 1H), 4,00 – 3,71 (м, 2H), 3,63 – 3,50 (м, 3H), 3,40 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,23 – 2,11 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,98 – 1,83 (м, 1H).

Приклад 155

20 Метил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамат



Етап 1. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-амін тригідрохлорид



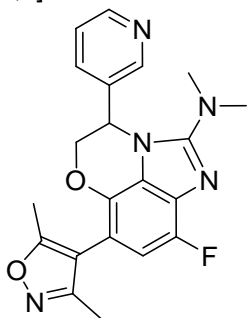
25 (4S)-2-Хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (300 мг, 0,8 ммоль), трет-бутил (3R)-піролідін-3-ілкарбамат (4,57 г, 24,5 ммоль) та триетиламін (570 мкл, 4,1 ммоль) перемішували в N-метилпіролідіноні (10 мл) та нагрівали до 150°C в мікрохвильовій печі протягом 5 хв. Очищення за допомогою препаративної РХМС (рН 10) давала бажаний вос-захищений інтермедіат. Обробка за допомогою 4 N HCl в діоксанах/метанолі та подальше випаровування розчинів давали вказану в назві сполуку (36 мг, 100 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{25}N_6O_2$ (M+H)⁺: м/з = 417,2; знайдено: 417,3.

Етап 2. Метил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамат

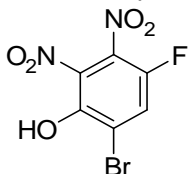
(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-амін тригідрохлорид (35 мг, 0,068 ммоль) перемішували в метиленхлориді (1,0 мл) з триетиламіном (47 мкл, 0,34 ммоль), з наступним додаванням метилхлорформіату (10 мкл, 0,14 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. та концентрували. Очищення за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 давало вказану в назві сполуку (24 мг, 75 %). РХМС розр. для $C_{25}H_{27}N_6O_4$ (M+H)⁺: м/з = 475,2; знайдено: 475,3. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,1, 5,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,55 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 2H), 4,29 – 4,09 (м, 1H), 4,00 – 3,71 (м, 2H), 3,63 – 3,50 (м, 3H), 3,40 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,23 – 2,11 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,98 – 1,83 (м, 1H).

Приклад 155

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-N,N-диметил-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін

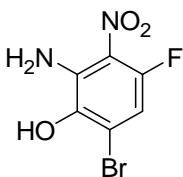


Етап 1. 6-Бром-4-фтор-2,3-динітрофенол



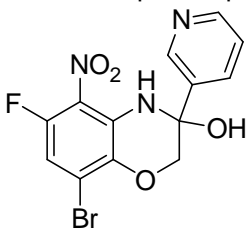
До розчину 2-бром-4-фтор-5-нітрофенолу (4,0 г, 17 ммоль) в метиленхлориді (29,5 мл), додавали 2,0 М азотну кислоту в DCM (25 мл), а суміш перемішували протягом 15 хв. при кімнатній температурі. Суміш виливали в холодну воду та екстрагували за допомогою метиленхлориду для отримання продукту.

Етап 2. 2-Аміно-6-бром-4-фтор-3-нітрофенол



6-Бром-4-фтор-2,3-динітрофенол (4,4 г, 16 ммоль) перемішували в метанолі (88 мл) та 12,0 М хлористому водню у воді (40 мл), з наступним додаванням дигідрату станум хлориду (11 г, 47 ммоль), а суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічний шар відокремлювали та концентрували. Очищення на силікагелі, елюючи з етилацетатом в гексанах, давало амінний продукт.

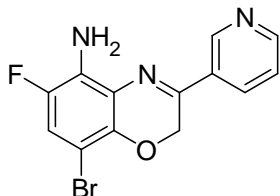
Етап 3. 8-Бром-6-фтор-5-нітро-3-піридин-3-іл-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-3-ол



2-Аміно-6-бром-4-фтор-3-нітрофенол (500 мг, 2,0 ммоль) та калій карбонат (780 мг, 5,7

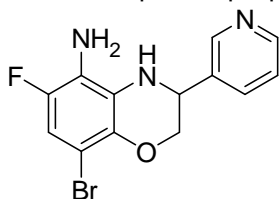
ммоль) перемішували в ацетоні (8 мл) протягом 15 хв. з наступним додаванням 2-бром-1-піридин-3-ілетанон гідроброміду (530 мг, 1,9 ммоль) за період часу 5 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. та виливали в воду. Водную суміш екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічні екстракти промивали соляним розчином, висушували над натрій сульфатом, відфільтровували та концентрували. Очищення на силікагелі, елюючи з етилацетатом в гексанах, давала біциклічний продукт. РХМС розр. для $C_{13}H_{10}BrFN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 370,0; знайдено: 370,0.

Етап 4. 8-Бром-6-фтор-3-піридин-3-іл-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін



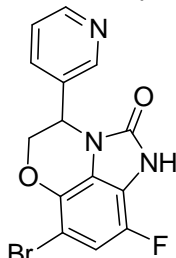
Залізо (91 мг, 1,6 ммоль) додавали до суміші 8-бром-6-фтор-5-нітро-3-піридин-3-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-3-олу (121,0 мг, 0,3269 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) та нагрівали протягом ночі при 60°C. Суміш екстрагували за допомогою етилетаноату та концентрували органічний шар. Очищення на силікагелі, елюючи з етилацетатом в гексанах, давало продукт. РХМС розр. для $C_{13}H_{10}BrFN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 322,0; знайдено: 322,0.

Етап 5. 8-Бром-6-фтор-3-піридин-3-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амін



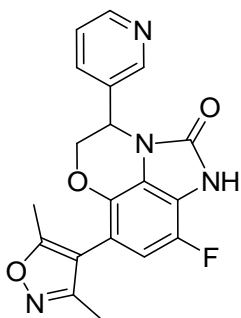
Натрій тетрагідроборат (44 мг, 1,2 ммоль) додавали до розчину 8-бром-6-фтор-3-піридин-3-іл-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (190 мг, 0,58 ммоль) в етанолі (4 мл) та воді (1 мл) та нагрівали при 90°C протягом 15 минут. Суміш концентрували, розбавляли водою та екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічні розчинники випаровували, щоб отримати продукт. РХМС розр. для $C_{13}H_{12}BrFN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 324,0; знайдено: 324,0.

Етап 6. 7-Бром-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



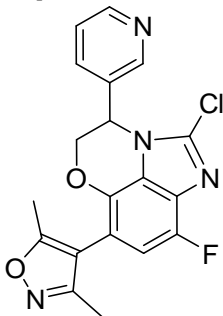
Триетиламін (140 мкл, 1,0 ммоль) додавали до розчину 8-бром-6-фтор-3-піридин-3-іл-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-аміну (160 мг, 0,50 ммоль) в THF (6,0 мл), з наступним додаванням трифосгену (60 мг, 0,2 ммоль), а суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічні екстракти промивали соляним розчином та концентрували. Очищення на силікагелі, елюючи з етилацетатом в гексанах, давало вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{14}H_{10}BrFN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 350,0; знайдено: 350,0.

Етап 7. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



7-Бром-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (50 мг, 0,14 ммоль), калій (3,5-диметилізоксазол-4-іл)(трифтор)борат(1-) (43 мг, 0,21 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у комплексі з дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль), та калій карбонат (39 мг, 0,28 ммоль) перемішували в 1,4-діоксані (1,1 мл) та воді (0,28 мл) в потоці газоподібного нітрогену протягом 5 хв. Суміш потім нагрівали до 90°C протягом 6 г. Суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічні екстракти збирали та випаровували для отримання бажаної сполуки. РХМС розр. для $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 367,1; знайдено: 367,1.

Етап 8. 2-Хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



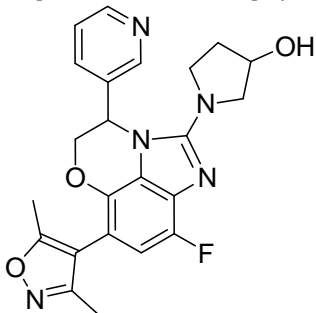
Фосфорилхлорид (1,5 мл, 16 ммоль) додавали в пробірку, закриту з 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-оном (32 мг, 0,087 ммоль), а суміш перемішували протягом ночі при 90°C. Суміш гасили крижаною водою, розбавляли $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою етилетаноату. Органічні екстракти збирали та випаровували, щоб отримати вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{19}H_{15}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 385,1; знайдено: 385,1.

Етап 9. 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-N,N-диметил-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін

Триетиламін (16 мкл, 0,12 ммоль) та диметиламін (0,2 мл, 4 ммоль) додавали до 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) у N-метилпіролідіноні (0,41 мл) та нагрівали суміш в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 20 хв. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з pH 10, щоб отримати вказану в назві сполуку (3,0 мг, 19 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 394,2; знайдено: 394,1.

Приклад 157

1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол

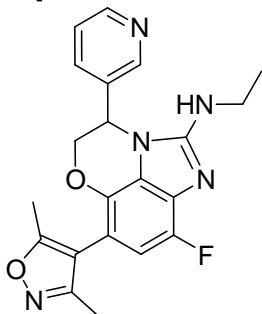


Триетиламін (16 мкл, 0,12 ммоль) та 3-піролідінол (0,2 мл, 3 ммоль) додавали до 2-хлор-7-

(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) у N-метилпіролідинон (0,41 мл) та нагрівали суміш в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 20 хв. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10, щоб отримати вказану в назві сполуку (2,4 мг, 14 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{23}FN_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 436,2; знайдено: 436,1.

Приклад 158

7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін



Триетиламін (16 мкл, 0,12 ммоль) та етиламін (0,2 мл, 3 ммоль) додавали до 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) у N-метилпіролідиноні (0,41 мл) та нагрівали суміш в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 20 хв. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10, щоб отримати вказану в назві сполуку (3,0 мг, 19 %). РХМС розр. для $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺: м/з = 394,2; знайдено: 394,1.

Приклад 159A

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол (Діастереоізомер 1)

Приклад 159B

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол (Діастереоізомер 2A)

Приклад 159C

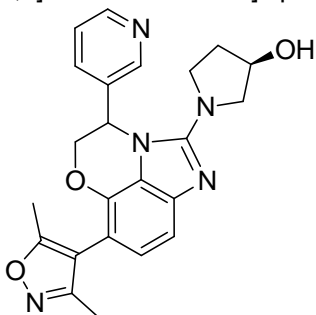
(3R)-1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол (Діастереоізомер 2B)

Приклад 159D

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол (Діастереоізомер 3)

Приклад 159E

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол (Суміш діастереоізомерів)



Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 157, замінюючи її на 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин та 3R-піролідинол. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10, щоб отримати вказану в назві сполуку у вигляді суміші діастереоізомерів (13,3 мг, 75 %). РХМС розр. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 418,2; знайдено: 418,2. Ізомери розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: Колонка: рhenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухомо фаза: 45 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, Завантаження: 5,0 мг у 900 мкл, час утримання: 18 хв., час піку: 12,0, 14,0 та 16,0 хв.

Приклад 159A, Пік 1, РХМС розр. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 418,2; знайдено: 418,2.

Пік 2 виділяли у вигляді 2 діастереомерів та додатково розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-4 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухома фаза: 30 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, Завантаження: 1,5 мг у 900 мкл, час утримання: 23 хв., час піку: 18,5 та 20,0 хв.

5 Приклад 159В, Пік 2А, РХМС розр. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; знайдено: 418,2.

Приклад 159С, Пік 2В, РХМС розр. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; знайдено: 418,2.

Приклад 159D, Пік 3, РХМС розр. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; знайдено: 418,2.

Приклади 160А

10 1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол

Приклади 160В

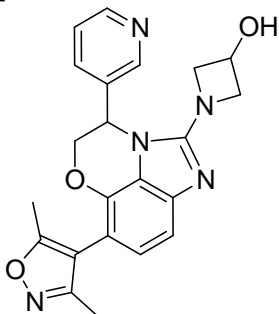
1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол

Приклади 160С

15 1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол

Приклади 160D

1-[7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол



20 Вказану в назві сполуку отримували за допомогою способів, аналогічно Прикладу 157, замінюючи її на 2-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин, азетидин-3-олгідрохлорид та збільшуючи час реакції до 60 хв. Суміш розбавляли за допомогою метанолу та очищували за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 10 для отримання вказаної в назві сполуки у вигляді рацемічної суміші (16 мг, 23 %). РХМС розр. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; знайдено: 404,2. Ізмери розділяли за допомогою преп. хроматографії на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 22 × 50 мм, Рухома фаза: 45 % EtOH/Гексани, градієнтний стан: ізократичний при 18 мл/хв, Завантаження: 2,0 мг у 900 мкл, час утримання: 24 хв., час піку: 12,0, 14,0, 16,0 та 21,0 мин

30 Приклад 160А, Пік 1, РХМС розр. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; знайдено: 404,2. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,58 (дт, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42 (т, 1H), 5,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,17 (дд, J = 14,3, 4,2 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

35 Приклад 160В, Пік 2, РХМС розр. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; знайдено: 404,2. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,58 (дт, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42 (т, 1H), 5,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,17 (дд, J = 14,3, 4,2 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

40 Приклад 160С, Пік 3, РХМС розр. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; знайдено: 404,2. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,58 (дт, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42 (т, 1H), 5,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,17 (дд, J = 14,3, 4,2 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

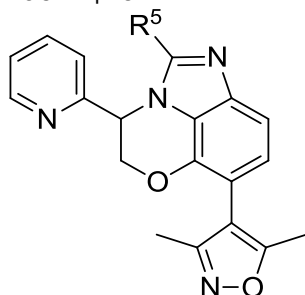
50 Приклад 160D, Пік 4, РХМС розр. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; знайдено: 404,2. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,58 (дт, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42 (т, 1H),

5,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,17 (дд, J = 14,3, 4,2 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Приклади 161-251

5 Сполуки Прикладів 161-251 наведені в Таблиці 8 нижче.

Таблиця 8

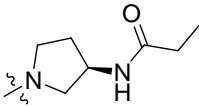
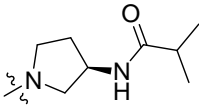
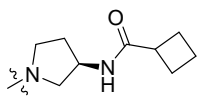
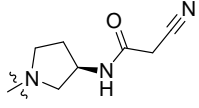
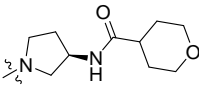
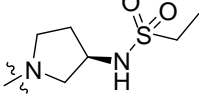
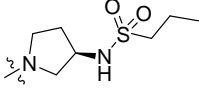
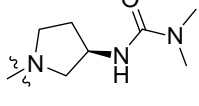
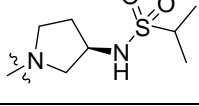
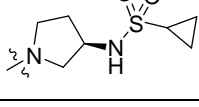
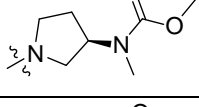
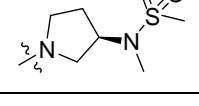
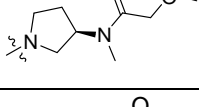
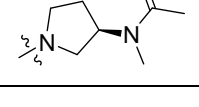


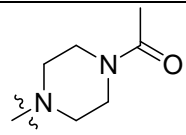
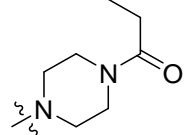
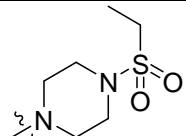
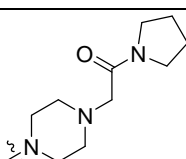
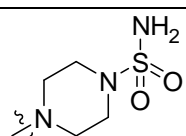
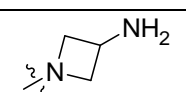
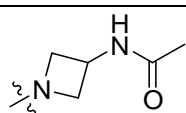
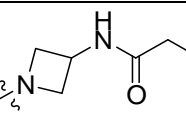
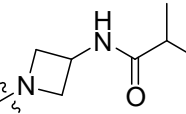
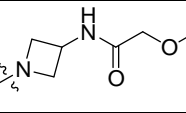
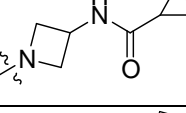
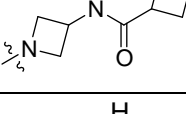
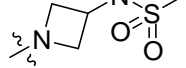
Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
161	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
162	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
163	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
164	(4S)-2-азетидин-1-іл-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
165	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-ол		25
166	4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1-метилпіперазин-2-он		25
167	етил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат		25
168A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол		25
168B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-ол		25
169	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-ол		25
170A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-3-ол		25

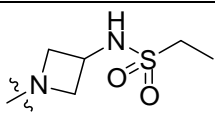
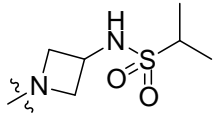
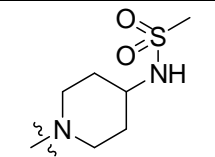
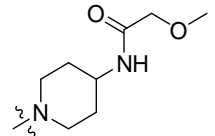
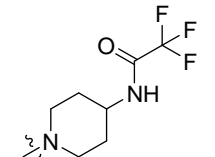
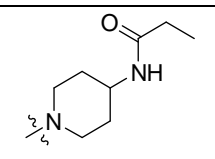
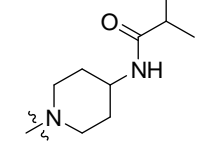
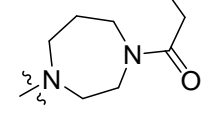
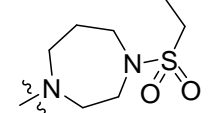
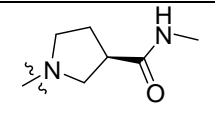
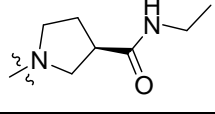
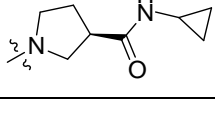
Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
170B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-3-ол		25
171	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N - диметилпіперидин-4-амін		25
172	4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-2-он		25
173	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
174	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
175	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-карбонітрил		25
176	{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}метанол		25
177	2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}етанол		25
178	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
179	(4S)-2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
180A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N - диметилпіролідин-3-амін		25
180B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N,N - диметилпіролідин-3-амін		25
181A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідин-3-амін		25
181B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідин-3-амін		25

Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
182A	трет-бутил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}карбамат		25
182B	трет-бутил{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}карбамат		25
183	(4S)-2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
184	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
185	2-[[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл](метил)аміно]етанол		25
186	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін		25
187	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N -диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амін		25
188	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-карбоксамід		25
189	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіперидин-4-карбоксамід		25
190	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}ацетамід		25
191	2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}ацетамід		25
192	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-етилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
193A	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
193B	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
194	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-4-метилпіперидин-4-ол		25

Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
195	4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіперазин-2-он		25
196	трет-бутил{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамат		25
197	трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат		25
198	2-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміноетанол		25
199	трет-бутил(2-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно)етилкарбамат		25
200	N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]етан-1,2-діамін		150
201A	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]ацетамід		25
201B	N-[(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]ацетамід		25
202A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-амін тригідрохлорид		150
202B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-амін тригідрохлорид		150
203	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]-2,2,2-трифторацетамід		148
205	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]-2-метоксіяцетамід		148
206	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]циклопропанкарбоксамід		148
207	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]метансульфонамід		149

Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
208	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)пропанамід		148
209	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)-2-метилпропанамід		148
210	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)циклобутанкарбоксамід		148
211	2-циано-N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)ацетамід		152
213	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід		148
214	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)етансульфонамід		149
215	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)пропан-1-сульфонамід		149
216	N'-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)-N,N-диметилсечовина		153
217	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)пропан-2-сульфонамід		149
218	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)циклопропансульфонамід		149
219	метил((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)метилкарбамат		155
220	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)-N-метилметансульфонамід		149
221	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)-2-метокси-N-метилацетамід		148
222	N-((3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл)-N-метилацетамід		148

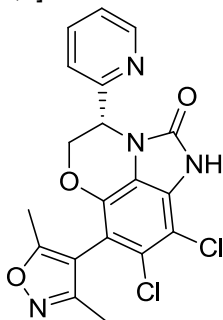
Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
224	(4S)-2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
225	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-пропіонілпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
226	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		149
228	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(2-оксо-2-піролідин-1-ілетил)піперазин-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		151
229	4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-сульфонамід		147
230	1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-амін тригідрохлорид		150
231	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}ацетамід		148
232	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}пропанамід		148
233	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}-2-метилпропанамід		148
234	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}-2-метоксіяцетамід		148
235	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}циклопропанкарбоксамід		148
236	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}циклобутанкарбоксамід		148
237	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}метансульфонамід		149

Пр. №	Назва	R ⁵	Процедура
238	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}етансульфонамід		149
239	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}пропан-2-сульфонамід		149
240	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}метансульфонамід		149
241	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}-2-меток시아цетамід		149
242	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифторацетамід		148
243	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}пропанамід		148
244	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}пропанамід		148
246	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-пропіоніл-1,4-діазепан-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
248	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(етилсульфоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		149
249	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-метилпіролідин-3-карбоксамід		145
250	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-етилпіролідин-3-карбоксамід		145
251	(3R)-N-циклопропіл-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-карбоксамід		145

*Число в цьому стовбчику вказує номер Прикладу процедури, застосовуваної для отримання сполуки.

Приклад 252

5 (4S)-8,9-Дихлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он бістрифторацетат

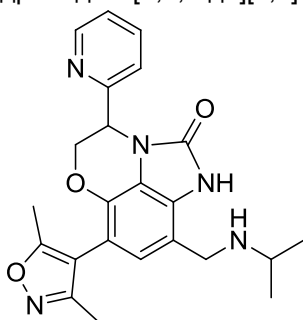


Суміш

10 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону (35 мг, 0,10 ммоль), N-хлорсукциніміду (15 мг, 0,11 ммоль) та тетрагідрофурану (1,0 мл) перемішували при 60°C протягом 3 часів. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, висушували, концентрували, очищували на силікагелі та елюювали за допомогою 40 % EtOAc в гексані. Очищення за допомогою препаративної РХМС із застосуванням буфера з рН 2 давало вказану в назві сполуку у вигляді бістрифторацетатної солі. РХМС розр. для $C_{19}H_{15}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 417,0; знайдено: 417,2.

Приклад 253

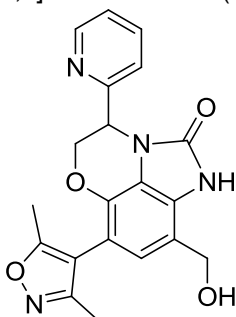
15 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-[(ізопропіламіно)метил]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



20 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегід (15 мг, 0,04 ммоль) з Прикладу 137, Етап 3, перемішували в метанолі (1,0 мл) з 2-пропанаміном (10, мкл, 0,12 ммоль), з наступним додаванням натрій цианоборгідриду (7,5 мг, 0,12 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом ночі, потім розбавляли за допомогою метанолу. Очищення за допомогою препаративної РХМС (рН 10) давало вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{23}H_{26}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 420,2; знайдено: 420,1.

Приклад 254

25 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-9-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

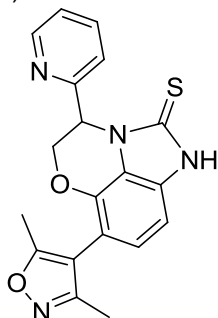


30 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегід (15 мг, 0,040 ммоль) з Прикладу 137, Етап 3, перемішували в етанолі (0,58 мл), з наступним додаванням натрій тетрагідроборату (2,3 мг, 0,060 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Очищення за допомогою

препаративної РХМС (рН 10) давало вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 379,1$; знайдено: 379,2.

Приклад 255

5 7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-тіон

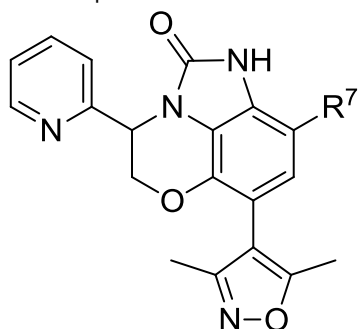


7-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (50 мг, 0,1 ммоль) з Прикладу 13 перемішували в 1,4-діоксані (2 мл) та додавали 2,4-біс(4-метоксифеніл)-2,4-дитіоксо-1,3,2,4-дитіадифосфетан [Aldrich №: 227439] (58 мг, 0,14 ммоль). Суміш нагрівали до 100°C протягом 3 г. та концентрували. Очищення за допомогою препаративної РХМС (рН 10) давало вказану в назві сполуку. РХМС розр. для $C_{19}H_{17}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 365,1$; знайдено: 365,1.

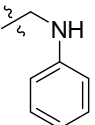
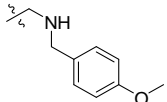
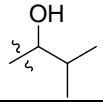
Приклади 256-269В

15 Експериментальні процедури, використовувані для отримання сполук Прикладів 256-269В, коротко викладені в Таблиці 9 нижче.

Таблиця 9



Пр. №	Назва	R'	Процедура*
256	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
257	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
258	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
259	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(6-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
260	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
261	(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43

Пр. №	Назва	R'	Процедура
262	9-(анілінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		253
263	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-((4-метоксибензил)аміно)метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		253
264	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		144
265A	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	F	155
265B	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	F	155
266A	9-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Cl	36
266B	9-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Cl	36
267A	9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Br	36
267B	9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Br	36
268	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Me	37
269A	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбонітрил	CN	42
269B	7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбонітрил	CN	42

* Число в цьому стовбчику вказує номер Прикладу процедури, застосовуваної для отримання сполуки.

Аналітичні дані

- 5 Дані ЯМР ^1H (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 або спектрометр Varian (або Mercury) 300) та мас-спектральні дані РХМС (МС) у випадку сполук Прикладів 47А-51, 75-87, 104-108, 110-119, 134-136 та 139-143 наведені нижче в Таблиці 10.

Таблиця 10

Приклад №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ^1H
47A	419,1	
47B	419,1	
48A	435,1	
48B	435,1	
49	366,1	ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,22 – 7,05 (м, 4H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,50 (дд, J = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).
50	465,1	ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО) δ 10,91 (с, 1H), 8,51 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,78 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,2, 5,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,16 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,90 – 4,72 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,29 (д, J = 6,5 Гц, 3H).
51	449,1	
75	363,1	ЯМР ^1H (400 МГц, дмсo) δ 10,98 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,73 (м, 1H), 5,40 – 5,34 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).
76	406,1	ЯМР ^1H (400 МГц, дмсo) δ 11,04 (с, 1H), 8,54 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,62

Таблица 10

Приклад №	МС [М+Н] ⁺	Спектр ЯМР ¹ Н
		(дд, J = 11,7, 3,4 Гц, 1Н), 4,52 – 4,39 (м, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н)
77	392,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 10,78 (с, 1Н), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,65 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,75 (д, 1Н), 4,64 (д, 1Н), 4,06– 4,00 (м, 1Н), 3,97 – 3,90 (м, 1Н), 3,67 – 3,49 (м, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,11 (с, 3Н), 1,98 – 1,88 (м, 1Н), 1,7-1,58 (м, 4Н), 1,37 (с, 1Н).
78	367,0	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 10,91 (с, 1Н), 8,51 (д, J = 4,6 Гц, 1Н), 7,78 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 7,2, 5,0 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,73 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,16 (д, J = 3,9 Гц, 1Н), 4,90 – 4,72 (м, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н), 1,29 (д, J = 6,5 Гц, 3Н).
79	433,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 10,61 (с, 1Н), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,61 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,30 (шс, 1Н), 4,74 – 4,59 (м, 2Н), 4,43 – 4,32 (м, 1Н), 3,99 (д, J = 9,9 Гц, 1Н), 3,80 – 3,66 (м, 1Н), 3,44 – 3,26 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,94 – 1,86 (м, 1Н), 1,69 – 1,39 (м, 4Н), 1,32 – 1,17 (м, 1Н), 0,83 (д, J = 6,5 Гц, 3Н), 0,74 (д, J = 6,3 Гц, 3Н).
80	440,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,01 (с, 1Н), 8,46 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,73 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,27 (дд, J = 6,7, 4,8 Гц, 1Н), 7,10 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 5,50 (с, 1Н), 4,71 (дд, J = 11,4, 1,9 Гц, 1Н), 4,39 (дд, J = 11,4, 3,0 Гц, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 2,19 (с, 3Н), 2,02 (с, 3Н).
81	429,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,45 (с, 1Н), 8,86 – 8,78 (м, 1Н), 8,56 – 8,48 (м, 1Н), 8,12 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1Н), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,63 (дд, J = 8,1, 0,7 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J = 6,6, 4,8 Гц, 1Н), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 4,82 (дд, J = 11,5, 1,9 Гц, 1Н), 4,57 – 4,44 (м, 1Н), 3,02 (с, 6Н), 2,26 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н).
82	497,2	
83	530,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,52 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 9,05 (с, 2Н), 8,57 – 8,45 (м, 1Н), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J = 7,0, 5,3 Гц, 1Н), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 5,60 (с, 1Н), 4,82 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,55 – 4,44 (м, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н).
84	427,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 10,61 (с, 1Н), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,61 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,30 (шс, 1Н), 4,74 – 4,59 (м, 2Н), 4,43 – 4,32 (м, 1Н), 3,99 (д, J = 9,9 Гц, 1Н), 3,80 – 3,66 (м, 1Н), 3,44 – 3,26 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,94 – 1,86 (м, 1Н), 1,69 – 1,39 (м, 4Н), 1,32 – 1,17 (м, 1Н), 0,83 (д, J = 6,5 Гц, 3Н), 0,74 (д, J = 6,3 Гц, 3Н).
85	429,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,17 (с, 3Н), 8,58 – 8,46 (м, 1Н), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,38 – 7,28 (м, 1Н), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 6,44 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 4,81 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,50 (дд, J = 11,5, 3,2 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н).
86	447,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,62 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 7,86 (д, J = 16,1 Гц, 1Н), 7,78 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,36 – 7,27 (м, 2Н), 7,20 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,66 (д, J = 16,1 Гц, 1Н), 5,56 (с, 1Н), 4,79 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,55 – 4,44 (м, 1Н), 2,23 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н).
87	430,1	ЯМР ¹ Н (400 МГц, дмсо) δ 11,19 (с, 1Н), 8,85 (шс, 1Н), 8,53 – 8,44 (м, 1Н), 7,79 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 7,2, 5,3 Гц, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 6,02 (с, 1Н), 5,55 (с, 1Н), 4,77 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,44 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 3,81 – 3,70 (м, 2Н), 3,37 – 3,25 (м, 2Н), 2,78 – 2,60 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н).
104	414,2	
105	400,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (ддд, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1Н), 7,69 (ддд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,31 (ддд, J = 7,6, 4,9, 0,9 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,62 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,38 (т, J = 2,1 Гц, 1Н), 6,19 – 6,07 (м, 1Н), 4,91 (дд, J = 11,6, 1,4 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1Н), 4,32 – 4,22 (м, 1Н), 4,21 – 4,11 (м, 1Н), 3,89 (м, 1Н), 3,84 – 3,73 (м, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н).
106A	402,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,83 – 7,67 (м, 1Н), 7,41 – 7,28 (м, 2Н), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,82 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,99 (с, 1Н), 4,95 – 4,90 (м, 1Н), 4,61 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 2Н), 3,51 – 3,37 (м, 1Н), 3,15 (д,

Таблица 10

Приклад №	МС [М+Н] ⁺	Спектр ЯМР ¹ Н
		J = 8,6 Гц, 1Н), 3,01 – 2,77 (м, 3Н), 2,32 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 2,27 (с, 3Н), 2,25 – 2,14 (м, 1Н), 2,13 (с, 3Н).
106В	402,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,85 – 6,75 (м, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 4,94 (с, 2Н), 4,71 – 4,58 (м, 1Н), 3,45 (с, 1Н), 3,35 (с, 1Н), 3,13 (с, 1Н), 2,83 (с, 1Н), 2,29 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 1,89 (с, 2Н).
107	414,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,78 – 7,68 (м, 1Н), 7,44 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,35 (дд, J = 6,9, 5,5 Гц, 1Н), 7,17 (дд, J = 8,4, 4,6 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J = 14,3, 8,0 Гц, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,19 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 4,96 (д, J = 11,7 Гц, 2Н), 4,87 – 4,82 (м, 1Н), 4,78 (д, J = 14,4 Гц, 1Н), 4,68 (дд, J = 11,7, 2,7 Гц, 3Н), 4,60 – 4,23 (м, 2Н), 2,29 (д, J = 2,4 Гц, 3Н), 2,19 – 2,11 (м, 3Н).
108	416,2	
110	456,2	
111	484,2	
112	494,2	
113А	444,2	
113В	444,2	
114А	470,2	
114В	470,2	
115	480,2	
116	456,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,2 Гц, 0Н), 7,74 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,46 – 7,30 (м, 2Н), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,71 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,31 (м, 1Н), 6,09 (м, 1Н), 4,84 (дд, J = 11,6, 2,5 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1Н), 3,85 – 3,67 (м, 2Н), 2,96 – 2,72 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 2,26 – 2,18 (м, 1Н), 2,13 (с, 3Н), 2,10 (с, 1Н).
117	458,2	ЯМР ¹ Н (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,82 – 7,67 (м, 1Н), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,01 (с, 1Н), 4,93 (д, J = 11,8 Гц, 2Н), 4,68 – 4,57 (м, 1Н), 3,55 – 3,42 (м, 1Н), 3,26 (д, J = 1,6 Гц, 2Н), 2,98 (с, 3Н), 2,65 (с, 1Н), 2,28 (д, J = 1,7 Гц, 3Н), 2,14 (д, J = 1,7 Гц, 6Н), 1,66 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 1,24 (с, 1Н).
118	484,2	
119	494,2	
134	432,2	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,96 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 8,56 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1Н), 7,12 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1Н), 6,88 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,41 (дд, J = 2,5, 2,5 Гц, 1Н), 4,65 – 4,43 (м, 2Н), 3,01 – 2,82 (м, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 0,70 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 4Н).
135	436,2	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 8,59 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,51 (дд, J = 8,0, 4,6 Гц, 1Н), 7,11 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1Н), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,59 – 6,49 (м, 1Н), 4,65 – 4,44 (м, 2Н), 3,55 (т, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,45 – 3,35 (м, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н).
136	474,1	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,10 (с, 1Н), 9,58 (т, J = 6,6 Гц, 1Н), 8,64 (дд, J = 4,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J = 8,1, 4,6 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,54 – 6,29 (м, 1Н), 4,60 – 4,46 (м, 2Н), 4,21 – 4,03 (м, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н).
139	496,0	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,97 (с, 1Н), 8,56 – 8,46 (м, 2Н), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J = 6,7, 4,9 Гц, 1Н), 7,29 – 7,16 (м, 5Н), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 5,52 (т, J = 2,4 Гц, 1Н), 4,75 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,40 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 4,34 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 1,99 (с, 3Н).
140	450,0	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,94 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 8,34 (дд, J = 6,2, 6,2 Гц, 1Н), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 5,52 (с, 1Н), 4,75 (дд, J = 11,4, 2,0 Гц, 1Н), 4,41 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 4,36 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 3,85 (с, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н).

Таблица 10

Приклад №	МС [М+Н] ⁺	Спектр ЯМР ¹ Н
141	456,1	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,04 (с, 1Н), 8,51 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J = 6,1, 6,1 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 6,7, 4,9 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 5,54 (т, J = 2,4 Гц, 1Н), 4,77 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,43 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 4,27 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 2,23 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н).
142	463,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,88 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,78 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 6,35 – 6,13 (м, 1Н), 6,04 – 5,78 (м, 1Н), 5,52 (с, 1Н), 4,75 (дд, J = 11,4, 2,0 Гц, 1Н), 4,41 (дд, J = 11,4, 3,1 Гц, 1Н), 4,25 (с, 2Н), 3,87 – 3,52 (м, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 1,02 (д, J = 6,5 Гц, 6Н).
143	463,1	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,08 (с, 1Н), 9,71 (уш с, 1Н), 8,94 (т, J = 5,5 Гц, 1Н), 8,50 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 7,79 (ддд, J = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1Н), 7,16 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,73 (с, 1Н), 5,55 (с, 1Н), 4,78 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1Н), 4,49 – 4,36 (м, 3Н), 3,97 (с, 2Н), 2,81 (с, 6Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н).
161	418,0	
162	402,0	
163	431,0	
164	388,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,48 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 7,95 – 7,73 (м, 1Н), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1Н), 7,21 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,17 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,85 (т, 1Н), 5,02 (дд, J = 12,0, 1,8 Гц, 1Н), 4,64 (дд, J = 11,9, 2,9 Гц, 1Н), 4,29 (п, J = 6,2 Гц, 2Н), 3,61 (к, J = 5,1 Гц, 2Н), 2,36 – 2,28 (м, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н).
165	404,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,88 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,43 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J = 6,8, 5,0 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,11 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,01 (т, 1Н), 4,98 (дд, J = 12,1, 1,8 Гц, 1Н), 4,66 (дд, J = 12,1, 2,9 Гц, 1Н), 4,33 (дд, J = 8,9, 3,1 Гц, 2Н), 3,46 – 3,41 (м, 2Н), 2,81 (с, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н).
166	445,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 – 8,49 (м, 1Н), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J = 6,8, 4,9 Гц, 1Н), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,07 (т, J = 2,5 Гц, 1Н), 4,75 (дд, J = 11,6, 2,3 Гц, 1Н), 4,56 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1Н), 4,03 – 3,90 (м, 2Н), 3,62 (т, J = 5,5 Гц, 2Н), 3,31 (д, J = 5,3 Гц, 1Н), 3,21 (дт, J = 12,0, 5,5 Гц, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н).
167	489,2	
168A	418,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 – 8,44 (м, 1Н), 7,87 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J = 7,1, 5,3 Гц, 1Н), 7,14 (с, 2Н), 6,35 (т, 1Н), 5,07 (дд, J = 12,1, 1,5 Гц, 1Н), 4,67 (дд, J = 12,1, 2,6 Гц, 1Н), 4,55 (д, J = 3,8 Гц, 2Н), 3,99 (дд, J = 10,5, 4,5 Гц, 2Н), 3,75 (тд, J = 9,2, 3,4 Гц, 1Н), 3,53 (д, J = 10,4 Гц, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 2,11 (дд, J = 7,5, 3,8 Гц, 2Н), 2,06 (с, 3Н).
168B	418,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,56 – 8,51 (м, 1Н), 7,71 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,32 – 7,26 (м, 1Н), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,60 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,10 (т, 1Н), 4,94 (с, 1Н), 4,81 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1Н), 4,53 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1Н), 4,29 (с, 1Н), 3,71 (тт, J = 8,7, 4,1 Гц, 1Н), 3,52 (д, J = 10,3 Гц, 1Н), 3,49 – 3,43 (м, 2Н), 2,19 (с, 3Н), 2,02 (с, 3Н), 1,90 (дтд, J = 13,1, 8,8, 4,6 Гц, 1Н), 1,82 – 1,75 (м, 1Н).
169	432,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,35 – 7,30 (м, 1Н), 7,04 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,85 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,96 (т, J = 2,8 Гц, 1Н), 4,65 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1Н), 4,62 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 4,54 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 3,62 (тд, J = 8,6, 4,5 Гц, 2Н), 3,57 (дт, J = 8,6, 4,3 Гц, 1Н), 3,03 (ддд, J = 12,9, 9,9, 3,0 Гц, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 1,65 – 1,55 (м, 2Н), 1,31 (ддт, J = 13,0, 9,1, 4,8 Гц, 1Н), 1,19 – 1,09 (м, 1Н).
170A	432,2	
170B	432,2	
171	459,2	

Таблица 10

Приклад №	МС [М+Н] ⁺	Спектр ЯМР ¹ Н
172	431,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,75 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,35 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1Н), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,83 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,95 (т, J = 2,9 Гц, 1Н), 4,76 (дд, J = 11,6, 2,8 Гц, 1Н), 4,60 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1Н), 4,06 (д, J = 1,5 Гц, 2Н), 3,69 – 3,51 (м, 2Н), 3,25 – 3,15 (м, 2Н), 2,26 (с, 3Н), 2,11 (с, 3Н).
173	495,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,58 – 8,51 (м, 1Н), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (ддд, J = 7,5, 4,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,85 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,02 (т, J = 2,8 Гц, 1Н), 4,74 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1Н), 4,58 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1Н), 3,44 (пт J = 6,3, 3,1 Гц, 4Н), 3,12 – 2,99 (м, 4Н), 2,84 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н).
174	459,2	
175	441,2	
176	446,2	
177	461,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,54 (д, J = 4,6 Гц, 1Н), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,99 (т, J = 2,6 Гц, 1Н), 4,68 (дд, J = 11,5, 2,7 Гц, 1Н), 4,55 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,35 (т, J = 5,0 Гц, 1Н), 3,45 (к, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,31 (дд, J = 6,2, 3,2 Гц, 4Н), 2,40 – 2,33 (м, 4Н), 2,33 – 2,26 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н).
178	493,2	
179	507,2	
180A	445,2	
180B	445,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (ддд, J = 4,8, 1,6, 0,8 Гц, 1Н), 7,77 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (ддд, J = 7,5, 4,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 6,87 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 6,02 (т, J = 2,9 Гц, 1Н), 4,70 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,57 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 3,44 (д, J = 12,2 Гц, 4Н), 3,35 (д, J = 10,6 Гц, 4Н), 2,29 (к, J = 7,4 Гц, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 2Н).
181A	431,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,99 (с, 1Н), 8,47 (д, J = 4,3 Гц, 1Н), 7,92 – 7,79 (м, 1Н), 7,36 (дд, J = 7,2, 5,2 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,12 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,35 (т, 1Н), 5,05 (д, J = 11,9 Гц, 1Н), 4,59 (дд, J = 12,0, 2,5 Гц, 1Н), 4,17 – 4,08 (м, 1Н), 3,99 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 3,91 (с, 1Н), 3,69 (дд, J = 11,1, 4,5 Гц, 1Н), 3,54 (д, J = 6,3 Гц, 1Н), 2,56 (с, 3Н), 2,36 (дт, J = 13,5, 6,9 Гц, 1Н), 2,20 (с, 3Н), 2,16 (д, J = 6,2 Гц, 1Н), 2,02 (с, 3Н).
181B	431,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,94 (д, J = 44,9 Гц, 1Н), 8,46 (д, J = 4,5 Гц, 1Н), 7,85 (тд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J = 7,1, 5,2 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,13 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,40 (т, 1Н), 5,05 (д, J = 11,5 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J = 12,0, 2,4 Гц, 1Н), 4,01 (д, J = 10,0 Гц, 1Н), 3,91 (с, 1Н), 3,89 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 3,79 (дд, J = 11,3, 6,5 Гц, 1Н), 3,72 – 3,66 (м, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 2,35 (дк, J = 14,8, 8,1, 7,3 Гц, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 2,02 (с, 3Н).
182A	517,3	
182B	517,3	
183	471,4	
184	475,2	
185	406,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,61 – 8,53 (м, 1Н), 7,69 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,59 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,08 (тф, 1Н), 4,85 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 4,54 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1Н), 3,75 (ддд, J = 11,7, 7,1, 4,8 Гц, 1Н), 3,71 – 3,65 (м, 1Н), 3,60 (ддд, J = 14,7, 7,0, 4,7 Гц, 1Н), 3,51 – 3,42 (м, 1Н), 3,15 (с, 3Н), 2,81 (с, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н).
186	362,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,70 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J = 6,9, 5,0 Гц, 1Н), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,85 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,62 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 5,66 (т, 1Н), 4,91 (дд, J = 11,4, 1,6 Гц, 1Н), 4,48 (дд, J = 11,4, 3,0 Гц, 1Н), 3,00 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н).
187	376,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (ддд, J = 4,9, 1,6, 0,9 Гц, 1Н), 7,69 (тд, J =

Таблица 10

Приклад №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J = 7,6, 4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,01 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 4,82 (дд, J = 1,9 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 11,5, 2,9 Гц, 1H), 3,08 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).
188	459,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 7,1, 5,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,03 (т, 1H), 4,80 (д, J = 11,5 Гц, 2H), 4,69 – 4,59 (м, 2H), 3,95 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 3,88 – 3,82 (м, 1H), 3,23 – 3,05 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (д, J = 20,7 Гц, 2H), 1,47 (д, J = 12,0 Гц, 2H).
189	473,2	
190	473,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,54 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 1H), 7,32 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,97 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 2,6 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1H), 3,79 – 3,71 (м, 2H), 3,71 – 3,61 (м, 1H), 2,99 (т, J = 11,4 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,62 (дд, J = 34,6, 10,1 Гц, 2H), 1,39 – 1,27 (м, 1H), 1,21 – 1,09 (м, 1H).
191	474,2	
192	445,2	
193A	457,2	
193B	457,2	
194	446,2	
195	445,2	
196	503,2	
197	531,2	
198	392,2	
199	491,3	
200	391,2	
201A	459,2	
201B	459,2	
202A	417,3	
202B	417,3	
203	513,3	
205	489,4	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (м, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 11,5, 2,6 Гц, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 1H), 4,01 – 3,89 (м, 1H), 3,87 – 3,76 (м, 3H), 3,58 (к, J = 9,7, 8,5 Гц, 1H), 3,43 (дд, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 3,34 – 3,24 (м, 3H), 2,23 (с, 4H), 2,08 (с, 3H), 2,04 – 1,92 (м, 1H).
206	485,4	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,63 – 8,44 (м, 4H), 8,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,72 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,21 (м, 1H), 6,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,84 (дд, J = 11,5, 1,3 Гц, 1H), 4,50 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,28 (х, J = 6,2 Гц, 1H), 3,95 – 3,67 (м, 2H), 3,54 – 3,38 (м, 1H), 3,24 (дд, J = 9,9, 4,8 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,05 (д, J = 19,4 Гц, 4H), 1,79 (дк, J = 13,0, 6,3 Гц, 1H), 1,47 (ддд, J = 12,4, 7,6, 4,9 Гц, 1H), 0,61 (тдд, J = 13,1, 6,5, 3,4 Гц, 4H).
207	495,3	
208	473,2	
209	487,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,74 – 8,45 (м, 1H), 7,69 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,85 (дд, J = 11,5, 1,3 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,40 (п, J = 5,8 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 9,8, 6,3 Гц, 1H), 3,89 – 3,75 (м, 1H), 3,60 (тд, J = 9,6, 8,8, 6,0 Гц, 1H), 3,45 – 3,33 (м, 1H), 2,35 (дк, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 2,23 (с, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (дк, J = 12,8, 5,8 Гц, 1H), 1,02 (дд, J = 19,1, 6,9 Гц, 6H).
210	499,2	

Таблица 10

Приклад №	МС [М+Н] ⁺	Спектр ЯМР ¹ Н
211	484,2	
213	529,2	
214	509,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,72 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,29 (дд, J = 6,8, 4,9 Гц, 1Н), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,63 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,10 (т, 1Н), 4,81 (д, J = 10,5 Гц, 1Н), 4,49 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 3,91 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,81 – 3,71 (м, 1Н), 3,36 (д, J = 9,8 Гц, 1Н), 3,21 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 3,03 – 2,93 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,01 (с, 3Н), 1,86 – 1,75 (м, 2Н), 1,12 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).
215	523,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,72 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 7,30 (дд, J = 6,7, 4,8 Гц, 1Н), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,63 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,10 (т, 1Н), 4,81 (д, J = 10,9 Гц, 1Н), 4,50 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 3,91 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,81 – 3,71 (м, 1Н), 3,41 – 3,32 (м, 1Н), 3,22 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 3,02 – 2,92 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,01 (с, 3Н), 1,88 – 1,73 (м, 2Н), 1,67 – 1,54 (м, 2Н), 0,94 (т, J = 7,5 Гц, 3Н).
216	488,2	
217	523,2	
218	521,2	
219	489,2	
220	509,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,82 – 7,58 (м, 1Н), 7,33 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1Н), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,62 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,06 (с, 1Н), 4,90 (с, 1Н), 4,69 – 4,49 (м, 2Н), 4,00 – 3,80 (м, 2Н), 3,59 – 3,42 (м, 2Н), 2,87 (с, 3Н), 2,70 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н), 2,03 (с, 2Н).
221	503,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,85 – 7,57 (м, 1Н), 7,44 – 7,21 (м, 1Н), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,61 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,05 (с, 1Н), 5,14 (с, 1Н), 4,84 (с, 1Н), 4,61 (д, J = 11,9 Гц, 1Н), 4,22 (с, 1Н), 4,12 (с, 2Н), 3,98 – 3,78 (м, 2Н), 3,61 – 3,43 (м, 3Н), 3,38 (с, 3Н), 2,75 (д, J = 18,9 Гц, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н).
222	473,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,81 – 7,62 (м, 1Н), 7,33 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J = 8,2, 3,0 Гц, 1Н), 6,91 (дд, J = 8,1, 3,0 Гц, 1Н), 6,61 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 6,04 (с, 1Н), 5,34 – 5,05 (м, 1Н), 4,84 (с, 1Н), 4,67 – 4,51 (м, 1Н), 4,02 – 3,78 (м, 2Н), 3,57 – 3,41 (м, 2Н), 2,84 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,09 (т, J = 6,4 Гц, 6Н).
224	459,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,63 – 8,46 (м, 1Н), 7,77 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,40 – 7,26 (м, 1Н), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,88 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 2Н), 6,02 (т, J = 2,9 Гц, 1Н), 4,64 (ддд, J = 65,0, 11,5, 3,0 Гц, 2Н), 3,54 – 3,14 (м, 8Н), 2,22 (с, 3Н), 2,06 (д, J = 5,8 Гц, 3Н), 1,97 (с, 3Н).
225	473,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (ддд, J = 4,8, 1,6, 0,8 Гц, 1Н), 7,77 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (ддд, J = 7,5, 4,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 6,87 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 6,02 (т, J = 2,9 Гц, 1Н), 4,70 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,57 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1Н), 3,44 (д, J = 12,2 Гц, 4Н), 3,35 (д, J = 10,6 Гц, 4Н), 2,29 (к, J = 7,4 Гц, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 2Н).
226	509,2	ЯМР ¹ Н (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J = 6,7, 4,8 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,87 (т, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,02 (с, 1Н), 4,64 (ддд, J = 42,9, 11,4, 2,7 Гц, 2Н), 3,35 (д, J = 16,6 Гц, 4Н), 3,20 – 2,91 (м, 6Н), 2,20 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н), 1,15 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).
228	528,2	
229	496,2	
230	403,2	
231	445,2	
232	459,2	
233	473,2	
234	475,2	
235	471,2	ЯМР ¹ Н (500 МГц, ДМСО) δ 8,72 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 8,53 (д, J = 4,0 Гц, 1Н),

Таблиця 10

Приклад №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		7,76 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 6,8, 4,9 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,80 (тз, 1H), 4,73 (дд, J = 11,5, 1,6 Гц, 1H), 4,55 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 4,49 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 7,9, 5,9 Гц, 1H), 3,75 (дд, J = 7,8, 6,0 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,48 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 0,64 (д, J = 6,4 Гц, 4H).
236	485,2	
237	481,2	
238	495,2	
239	509,2	
240	509,3	
241	503,3	
242	527,3	
243	487,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,67 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,75 – 4,47 (м, 2H), 3,75 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 11,3 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20 – 2,05 (м, 6H), 1,77 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 1,43 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 1,22 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,09 (т, J = 7,6 Гц, 3H).
244	501,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, DMSO) δ 8,54 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,75 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,0, 4,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,97 (т, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 3,70 – 3,63 (м, 1H), 2,99 (т, J = 11,8 Гц, 2H), 2,28 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,65 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,58 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,40 – 1,30 (м, 1H), 1,25 – 1,16 (м, 1H), 0,95 (дд, J = 6,8, 1,4 Гц, 6H).
246	487,3	
248	523,3	
249	459,2	
250	473,2	
251	485,2	
256	415,4	
257	429,2	
258	443,1	
259	442,0	
260	442,2	
261	442,2	
262	454,0	
263	498,3	
264	421,0	
265A	367,1	
265B	367,1	
266A	383,1	
266B	383,0	
267A	426,9 428,9	
267B	426,8 428,9	
268	363,1	
269A	374,1	
269B	374,2	

Протоколи біологічних аналізів:

Приклад A1

Аналіз BRD4 AlphaScreen™

5 BRD4-BD1 та BRD4-BD2 аналізи здійснювали на білому 384-лунковому полістирольному

- планшеті в залишковому об'ємі 20 мкл у випадку BD1 та 40 мкл у випадку BD2. Інгібітори спочатку серійно розбавляли в ДМСО та додавали в лунки планшета перед додаванням інших компонентів реакції. Підсумкова концентрація ДМСО в аналізі складала 1,25 % (BD1) та 0,83 % (BD2). Аналізи здійснювали при кімнатній температурі протягом 75 хв. в буфері для аналізу (50
- 5 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,05 % CHAPS, 0,01 % BSA), що містить 50 нМ міченого біотином пептиду тетраацетильованого гістону H4 (H4Ac4), 3,8 нМ (BRD4-BD1, BPS Bioscience №31040) або 20 нМ (BRD4-BD2, BPS Bioscience № 31041). Реакційну суміш, після додавання 20 мкл буфера для аналізу, доповнювали крупинками донора стрептавідину (PerkinElmer 6760002) та крупинками акцептора GSH (PerkinElmer-AL109C) при 4 мкг/мл при зниженій освітленості.
- 10 Після герметизації планшета, планшет інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 75 хв. перед зчитуванням на планшет-ридері PHERAstar FS (BMG Labtech). Визначення IC₅₀ здійснювали шляхом підгонки кривої відсоткової активності контролю по відношенню до логарифму концентрації інгібітора із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0.
- 15 Дані IC₅₀ для сполук Прикладів, як визначено за допомогою Аналізу A1, представлені в Таблиці 11.

Таблиця 11

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
1A	+	+
1B	++	++
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	+	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10	++	+
11	+++	++
12	++	+
13	+	+
14	+++	+++
15	+	+
17	+	+
18A	++	+
18B	++	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24A	++	+
24B	++	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+++	++
34	+	+
35	++	+
36	++	+
37	++	+

Таблиця 11

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
38	+++	++
39	+	+
40	++	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+

*Використовувані символи:

+: IC₅₀ ≤ 100 нМ

++: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ

+++ : 1000 нМ-10000 нМ

НД = не досліджували

Приклад А2

Аналіз BRD4 AlphaScreen™

Аналізи BRD4-BD1 та BRD4-BD2 здійснювали на білому 384-луночному полістирольному планшеті в залишковому об'ємі 40 мкл у випадку BD1 та 60 мкл у випадку BD2. Інгібітори спочатку серійно розбавляли в ДМСО та додавали в лунки планшета перед додаванням інших компонентів реакції. Підсумкова концентрація ДМСО в аналізі складала 1,25 % (BD1) та 0,83 % (BD2). Аналізи здійснювали при кімнатній температурі в буфері для аналізу (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,01 % Tween-20, 0,01 % BSA, 5 мМ DTT), містить 50 нМ міченого біотином пептиду тетраацетильованого гістону H4 (H4Ac4) та білка BRD4-BD1 або BRD4-BD2 при концентрації менше ніж 1 нМ. Інкубування протягом 75 хв., після додавання 20 мкл буфера для аналізу, доповнювали крупинками донора стрептавідину (PerkinElmer 6760002) та крупинками акцептора GSH (PerkinElmer-AL109C) в кінцевій концентрації 2-4 мкг/мл при зниженій освітленості. Після герметизації планшета, планшет інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 75 хв. перед зчитуванням на планшет-ридері PHERAstar FS (BMG Labtech). Визначення IC₅₀ здійснювали шляхом підгонки кривої відсоткової активності контролю по відношенню до логарифму концентрації інгібітора із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0.

Дані IC₅₀ у випадку сполук Прикладів, як визначено за допомогою Аналізу А2, представлені в Таблиці 12.

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
16	+	+
19	+	+
20	++	+
41	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+++	++
45	+	+
46	+	+

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
47A	++	++
47B	++	+
48A	++	+
48B	++	+
52	+	+
61A	+	+
62B	+	+
63A	++	++
69	+	+
70	+	+
71	++	+
72	++	+
73	++	+
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	+	+
100	+	+
101A	+	+
101B	+	+
102	НД	НД
103	+	+
104	+	+
105	+	+
106A	+	+
106B	+	+
107	+	+
108	НД	НД
109	+	+
110	+	+
111	+	+

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
112	+	+
113A	+	+
113B	+	+
114A	+	+
114B	+	+
115	+	+
116	+	+
117	+	+
118	+	+
119	+	+
120	+	+
121	++	+
122	++	+
123	++	+
124	+++	++
125	+++	+
126	++	+
127	+	+
128	+	+
129	++	+
130	+	+
131	+	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	+	+
136	+	+
137	+++	+
138	+	+
139	+	+
140	+	+
141	+	+
142	++	+
143	++	+
144A	++	+
144B	++	+
145	+	+
146A	+	+
146B	+	+
146C	+	+
147	+	+
148	+	+
149	+	+
150	+	+
151	+	+
152	+	+
153	+	+
154	+	+
155	+	+
156	++	+
157	+	+
158	+	+
159A	+++	++

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
159B	+	+
159C	++	+
159D	+	+
159E	+	+
160A	+++	++
160B	+++	+++
160C	+++	+++
160D	+++	+++
161	+	+
162	+	+
163	+	+
164	+	+
165	+	+
166	+	+
167	+	+
168A	+	+
168B	+	+
169	+	+
170A	+	+
170B	+	+
171	+	+
172	+	+
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	+	+
177	+	+
178	+	+
179	+	+
180A	+	+
180B	+	+
181A	+	+
181B	+	+
182A	+	+
182B	+	+
183	+	+
184	+	+
185	++	+
186	+	+
187	+	+
188	+	+
189	+	+
190	+	+
191	+	+
192	+	+
193A	+	+
193B	+	+
194	+	+
195	+	+
196	+	+
197	+	+
198	+++	+
199	++	+

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
200	++	+
201A	+	+
201B	+	+
202A	+	+
202B	+	+
203	+	+
205	+	+
206	+	+
207	+	+
208	+	+
209	+	+
210	+	+
211	+	+
213	+	+
214	+	+
215	+	+
216	+	+
217	+	+
218	+	+
219	+	+
220	+	+
221	+	+
222	+	+
224	+	+
225	+	+
226	+	+
228	+	+
229	+	+
230	+	+
231	+	+
232	+	+
233	+	+
234	+	+
235	+	+
236	+	+
237	+	+
238	+	+
239	+	+
240	+	+
241	+	+
242	+	+
243	+	+
244	+	+
246	+	+
248	+	+
249	+	+
250	+	+
251	+	+
252	++	++
253	++	++
254	+	+
255	+	+
256	+	+

Таблиця 12

Приклад №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
257	++	+
258	+++	++
259	++	+
260	++	+
261	++	+
262	+++	+
263	++	+
264	++	+
265A	+++	+++
265B	+	+
266A	++	+
266B	+++	++
267A	+++	+++
267B	+	+
268	+++	++
269A	+	+
269B	+++	+++

*Використовувані символи:

+: IC₅₀ ≤ 100 нМ

++: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ

+++ : 1000 нМ-10000 нМ

НД = не досліджували

Приклад В1: Аналіз життєздатності KMS,1 KMS.12.BMell

Клітинну лінію KMS.12.BM (мієлома людини) отримували у JCRB (Осака, Японія) та підтримували в RPMI з культуральним середовищем з 10 % FBS. Для вимірювання цитотоксичної активності сполук за допомогою кількісного визначення АТФ, клітини KMS.12.BM висіювали в культуральне середовище RPMI при 5000 клітин/лунку/на 100 мкл до 96-лункової полістирольної абсолютно чорної тестплашки (Greiner-bio-one від VWR, Нью-Джерсі), в, або поза, діапазоні концентрацій досліджуваних сполук. Через 3 дні, 100 мкл культурального засобу Cell Titer-GLO Luminescent (Promega, Медісон, Вісконсін) додавали в кожну лунку протягом 10 хв. при кімнатній температурі, для того, щоб стабілізувати люмінесцентний сигнал. Це визначає кількість життєздатних клітин в культурі, на основі кількісного визначення АТФ, що сигналізує про наявність метаболічно активних клітин. Люмінесценцію вимірювали за допомогою Top Count 384 (Packard Bioscience від Perkin Elmer, Бостон, Масачусетс). Інгібування сполуки визначали по відношенню до клітин, культивованих без лікарського засобу, а IC₅₀ наведена як концентрація сполуки, необхідна для загибелі 50 % клітин.

Дані IC₅₀ у випадку сполук Примеров, як визначено за допомогою Аналізу В1, представлені в Таблиці 13.

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
1	+
1A	+
1B	НД
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
9	+
10	+
11	НД
12	++
13	+
14	НД
15	+
16	+
17	+
18A	+
18B	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24A	++
24B	++
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
35	+
36	+
37	+
38	НД
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	НД
45	+
46	+
47A	НД
47B	++
48A	НД
48B	++
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
59	+
60	+
61A	+
62B	+
62C	+
63A	++
69-87	НД
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	НД
99	НД
100	+
101A	НД
101B	НД
102	НД
103	+
104	+
105	НД
106A	НД
106B	НД
107	НД
108	НД
109	+
110	+
111	+
112	+
113A	НД
113B	НД
114A	НД
114B	НД
115	НД
116	НД
117	НД
118	НД
119	НД
120	+
121	+
122	+
123	+
124	НД
125	НД
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	НД
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144A	+
144B	+
145	+
146A	+
146B	+
146C	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159A	НД
159B	+
159C	++
159D	+
159E	+
160A	НД
160B	НД
160C	НД
160D	НД
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168A	+
168B	+
169	+
170A	+
170B	+
171	+
172	+

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180A	+
180B	+
181A	+
181B	+
182A	+
182B	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193A	+
193B	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	НД
199	НД
200	НД
201A	+
201B	+
202A	+
202B	+
203	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+

Таблиця 13

Приклад №	Клітинний KMS IC ₅₀ (нМ)*
224	+
225	+
226	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
246	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	НД
253	++
254	+
255	+
256	+
257	+
258	НД
259	++
260	++
261	НД
262	+
263	+
264	+
265A	НД
265B	+
266A	+
266B	НД
267A	НД
267B	+
268	НД
269A	+
269B	НД

*Використовувані символи:

+: IC₅₀ ≤ 1000 нМ

++: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10000 нМ

НД = не досліджували

Приклад С1

Аналіз ELISA C-мус KMS.12.BM

Клітинну лінію KMS.12.BM (мієлома людини) отримували у JCRB (Осака, Японія) та підтримували в RPMI з культуральним середовищем з 10 % FBS. Для вимірювання інгібуючої активності С-тус сполук, клітини KMS.12.BM висіювали в культуральне середовище RPMI при 75000 клітин/лунку/на 200 мкл в 96-лунковій полістирольній тестплашці з плоским дном (Corning від VWR, Нью-Джерсі), в, або поза, діапазоні концентрацій досліджуваних сполук. Через 2 г., клітини осаджували та піддавали лізису за допомогою Cell Extraction Buffer (BioSource, Карлсбад, Каліфорнія) в присутності інгібіторів протеази (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк та Sigma, Сент-Луїс, Місурі). Очищені лізати досліджували за допомогою комерційного ELISA С-тус (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк). Інгібування сполуки визначали по відношенню до клітин, культивованих без лікарського засобу, а IC₅₀ наведена як концентрація сполуки, необхідна для інгібування 50 % С-тус.

Дані IC₅₀ у випадку сполук Прикладів, як визначено за допомогою Аналізу С1, представлені в Таблиці 14.

Таблиця 14

Приклад №	С-тус KMS IC ₅₀ (нМ)*
1A	+
1B	НД
2	+
3	+
4	+
5	+
6	НД
7	+
8	+
9	+
10	+
11	НД
12	НД
13	+
14	НД
15	+
16	НД
17	НД
18A	НД
18B	НД
19	НД
20	НД
21	+
22	НД
23	НД
24A	НД
24B	НД
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	НД
34	+
35-49	НД
50	+
61A-63B	НД
69-93	НД

Таблиця 14

Приклад №	С-мус KMS IC ₅₀ (нМ)*
94	+
95	+
96	+
97	НД
98	НД
99	НД
100	НД
101A	НД
101B	НД
102	НД
103	НД
104	НД
105	НД
106A	+
106B	НД
107	НД
108	НД
109	+
110	+
111	НД
112	НД
113A	НД
113B	НД
114A	НД
114B	НД
115	НД
116	НД
117	НД
118	НД
119	НД
120	НД
121	НД
122	НД
123	НД
124	НД
125	НД
126	НД
127	+
128	+
129	НД
130	+
131	НД
132	НД
133	+
134	+
135	+
136	+
137	НД
138	+
139	++
140	+
141	+
142	+
143	НД

Таблиця 14

Приклад №	C-мус KMS IC ₅₀ (нМ)*
144A	+
144B	+
145-269B	

*Використовувані символи:

+: IC₅₀ ≤ 1000 нМ

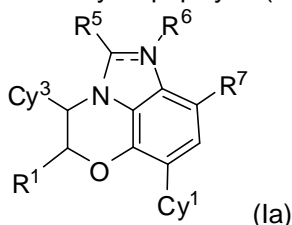
++: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10000 нМ

5 НД = не досліджували

Різні модифікації за винаходом, на додаток до тих, які описані в даному документі, будуть очевидні для спеціалістів в даній області техніки з нижченаведеного опису. Подібні модифікації також знаходяться в межах об'єму прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, процитоване в даному описі, включаючи всі патенти, патентні заявки та публікації, включене в Цей документ в якості посилання у всій своїй повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (Ia)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

--- являє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок;

Cy¹ вибраний з ізоксазолілу і піразолілу, де вказані ізоксазоліл і піразоліл Cy¹ необов'язково заміщені 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R¹¹;

R¹ вибраний з H, метилу, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₂OH і -C(=O)N(CH₃)₂;

Cy³ вибраний з фенолу, піридинілу, оксидопіридинілу, тiazолілу, циклогексилу, дигідробензофуранілу і тетрагідрофуранілу, де вказані фенол, піридиніл, оксидопіридиніл, тiazоліл, циклогексил, дигідробензофураніл і тетрагідрофураніл Cy³ необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R¹³;

R⁵ являє собою =O, за умови, що C---N являє собою одинарний зв'язок, альтернативно, за умови, що C---N являє собою подвійний зв'язок, R⁵ являє собою H, C₁₋₄алкіл, -CH=CH₂, NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)R^{15a}R^{15b}, фенол, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, 1,4-діазепаніл, морфолініл і октагідропіроло[1,2-a]піразиніл, де вказані C₁₋₄алкіл, фенол, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, 1,4-діазепаніл, морфолініл і октагідропіроло[1,2-a]піразиніл в R⁵ необов'язково заміщені 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R¹⁵;

R^{15a} і R^{15b} незалежно в кожному випадку вибрані з H і C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ незалежно в кожному випадку вибраний з H, галогену, CN, OH, OR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5} і NR^{c5}C(=O)R^{b5};

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} і R^{d5} незалежно в кожному випадку вибрані з H і C₁₋₆алкілу;

R⁶ відсутній або вибраний з H, метилу, етилу і пропілу, де кожен вказаний метил, етил і пропіл R⁶ незалежно заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з R¹⁶;

R⁷ вибраний з H, F, Cl, Br, метилу, метокси, етокси, CN, фенолу і піридинілу;

R¹¹ незалежно в кожному випадку вибраний з H, метилу, етилу, хлору і метокси;

R¹³ незалежно в кожному випадку вибраний з H, F, CN, метокси, -CF₃, -OCH₂C(=O)OH, -OCH₂C(=O)N(H)CH₂CH₃, -OCH₂C(=O)N(H)CH₂CH₂OH і -OCH₂C(=O)N(CH₃)₂; і

R¹⁶ незалежно в кожному випадку вибраний з H, морфолінілу і піперидинілу.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Cy¹ являє собою ізоксазоліл, заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R¹¹.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Cy¹ являє собою піразоліл,

заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{11} .

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою H.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою метил.

5 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою -C(=O)OCH₂CH₃.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою C(=O)N(H)CH₂CH₃.

10 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою C(=O)N(H)CH₂CH₂OH.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою -C(=O)N(CH₃)₂.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

15 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою піридиніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою оксидопіридиніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

20 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою циклогексил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

25 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою дигідробензофураніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою тетрагідрофураніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 групами, незалежно вибраними з R^{13} .

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою =O, за умови, що C \equiv N являє собою одинарний зв'язок.

30 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, за умови, що C \equiv N являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піролідиніл, піперидиніл, азетидиніл або піперазиніл, де вказані піролідиніл, піперидиніл, азетидиніл або піперазиніл R^5 необов'язково заміщені 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{15} .

35 19. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, за умови, що C \equiv N являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піролідиніл, де вказаний піролідиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{15} .

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, за умови, що C \equiv N являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піперидиніл, де вказаний піперидиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{15} .

40 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, за умови, що C \equiv N являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою азетидиніл, де вказаний азетидиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{15} .

45 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, за умови, що C \equiv N являє собою подвійний зв'язок, R^5 являє собою піперазиніл, де вказаний піперазиніл R^5 необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з R^{15} .

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою H.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 вибраний з H, Br, метилу і CN.

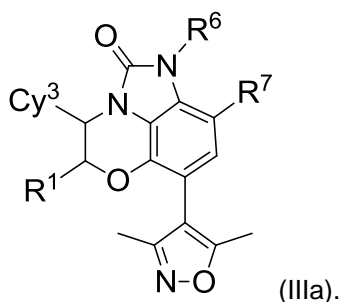
25. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 являє собою H.

50 26. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 являє собою Br.

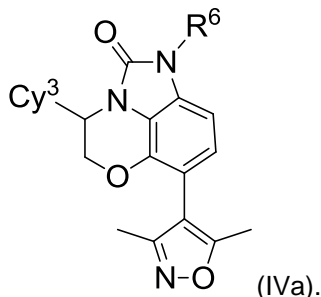
27. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 являє собою метил.

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^7 являє собою CN.

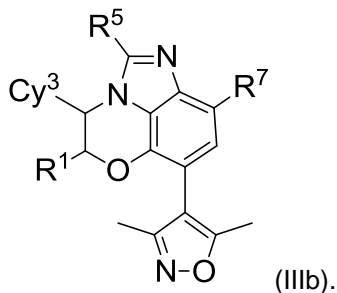
55 29. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, яка має формулу (IIIa), або її фармацевтично прийнятна сіль:



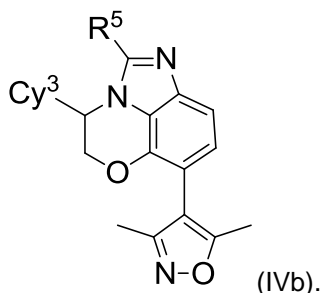
30. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, яка має формулу (IVa), або її фармацевтично прийнятна сіль:



5 31. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, яка має формулу (IIIb), або її фармацевтично прийнятна сіль:



32. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, яка має формулу (IVb), або її фармацевтично прийнятна сіль:



33. Сполука, вибрана з:

7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
(4R)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;

15 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;

7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;

7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;

20 4-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]бензонітрилу;

7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;

25 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(3-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-

- 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 5 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 10 7-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4R)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 15 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(1-оксидопіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 4-циклогексил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 20 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 25 етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 2-{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл}феноксі-N-етилацетаміду;
 30 етил-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 35 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-ізопропіл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 40 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 2-{{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл}аміно}етанолу;
 45 2-{{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл}аміно}пропан-1-олу;
 1-{{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл}аміно}пропан-2-олу;
 2-{{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл}аміно}-2-метилпропан-1-олу;
 50 2-{{7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл}(метил)аміно}етанолу;
 7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 9-бром-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 55 9-метил-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 60 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;

- 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперазин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2,4-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 5 9-карбонітрилу;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,9-дифеніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-
 ону;
 7-(1,4-диметил-1H-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 10 9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-
 ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 15 de][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-(2-гідроксіетил)-2-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(4-фторфеніл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 20 2-{2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-
 іл]фенокси}-N-(2-гідроксіетил)ацетаміду;
 2-{2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-
 іл]фенокси}-N,N-диметилацетаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-9-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 25 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазину;
 30 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піролідін-3-олу;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-2-піперидин-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазину;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-
 35 іл]піперидин-4-олу;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піперидин-3-олу;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-
 іл]азетидин-3-олу і
 40 4-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-
 іл]піперазин-1-карбоксилату
 або їх фармацевтично прийнятною солі.
 34. Сполука, вибрана з:
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5,5-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 45 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піперидин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 50 4-(1-ацетилпіперидин-2-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 [7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-
 іл]метилацетату;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(гідроксиметил)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 55 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-етил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 60 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-

- de][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду;
 N-([7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]метил)ацетаміду;
 4-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-5-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-(5-фторпіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-[1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл]-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 2-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксаміду;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
 трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-піримідин-5-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 етил-(2E)-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]акрилату;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-9-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-вініл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (1R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]етан-1,2-діолу;
 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]етанолу;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N,N-диметил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксаміду;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 трет-бутил-(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксилату;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксаміду;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксаміду;
 трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату;
 трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату;
 трет-бутил-5-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату;
 трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату;
 трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-1-карбоксилату;

- трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату;
 (4S)-2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 5 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-(2,5-дигідро-1H-пірол-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 10 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-піперидин-3-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 15 (4S)-2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-4-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 20 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-(1-ацетилпіролідин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 25 (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піролідин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 30 (4S)-2-(1-ацетилпіперидин-3-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-2-[1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
- 35 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метил-4-феніл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-метокси-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
- 40 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-5,6-дигідро-4H-імідазо[4,5,1-ij]хінолін-2(1H)-ону;
 7-[5-(гідроксиметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-[5-(фторметил)-3-метилізоксазол-4-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 45 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрилу;
 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксаміду;
- 50 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;
 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
 4-[2-(амінометил)піридин-3-іл]-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
- 55 N-({3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-іл}метил)ацетаміду;
 метил-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксилату;
- 60 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-

- N-етилпіридин-2-карбоксаміду;
 N-циклопропіл-3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]піридин-2-карбоксаміду;
 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-
 5 N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксаміду;
 3-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-іл]-
 N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксаміду;
 (4S)-9-(амінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 10 N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}ацетаміду;
 N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}-2-фенілацетаміду;
 N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}-2-метоксіяцетаміду;
 15 N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}метансульфонаміду;
 N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}-N'-ізопропілсечовини;
 20 2-(диметиламіно)-N-{[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-іл]метил}ацетаміду;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідроксіетил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-N-ізопропілпіролідін-3-карбоксаміду;
 25 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-3-метилпіролідін-3-олу;
 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-сульфонаміду;
 30 (4S)-2-(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-піперазин-1-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 35 2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}-N,N-диметилацетаміду;
 2-ціано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}-N-метилацетаміду;
 40 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}морфолін-4-карбоксаміду;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 метил-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-іл}карбамату;
 45 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-N,N-диметил-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
 50 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-етил-9-фтор-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-аміну;
 (3R)-1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-олу;
 1-[7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-3-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-олу;
 55 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-морфолін-4-іл-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-2-піролідін-1-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 60 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-

[illegible]

- 2-іл]піперидин-4-карбоксаміду;
 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2-іл]-N-метилпіперидин-4-карбоксаміду;
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 5 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піперидин-4-іл}ацетаміду;
 2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піперазин-1-іл}ацетаміду;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(4-етилпіперазин-1-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 10 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл]-4-піридин-2-
 іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл]-4-піридин-2-
 іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазину;
 1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 15 2-іл]-4-метилпіперидин-4-олу;
 4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2-іл]-3-метилпіперазин-2-ону;
 трет-бутил{1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]азетидин-3-іл}карбамату;
 20 трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]-1,4-діазепан-1-карбоксилату;
 2-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2-іл]аміно)етанолу;
 трет-бутил(2-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 25 de][1,4]бензоксазин-2-іл]аміно)етилкарбамату;
 N-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2-іл]етан-1,2-діаміну;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}ацетаміду;
 30 N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}ацетаміду;
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-аміну;
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 35 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-аміну;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}-2,2,2-трифторацетаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}-2-метоксіяцетаміду;
 40 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}циклопропанкарбоксаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}метансульфонаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 45 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}пропанаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}-2-метилпропанаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}циклобутанкарбоксаміду;
 50 2-ціано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}ацетаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}тетрагідро-2H-піран-4-карбоксаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 55 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}етансульфонаміду;
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл}пропан-1-сульфонаміду;
 N'-(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсечовини;
 60 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-

[illegible]

- de][1,4]бензоксазин-2-іл]піролідін-3-карбоксаміду;
 (4S)-8,9-дихлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-[(ізопропіламіно)метил]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 5 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(гідроксиметил)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-
 ону;
 10 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 15 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(6-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 20 (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(2-гідроксипіридин-3-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 9-(анілінометил)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-[[4-метоксибензил)аміно]метил]-4-піридин-2-іл-4,5-
 25 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-фтор-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 30 9-хлор-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 9-бром-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-
 2(1H)-ону;
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-9-метил-4-піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-
 35 de][1,4]бензоксазин-2(1H)-ону і
 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-оксо-4-піридин-2-іл-1,2,4,5-тетрагідроімідазо[1,5,4-
 de][1,4]бензоксазин-9-карбонітрилу
 або їх фармацевтично прийнятної солі.
 35. Сполука за п. 1, в якій сполука є 7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 40 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-оном або його фармацевтично прийнятною
 сіллю.
 36. Сполука за п. 35, яка є (4S)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-оном або його фармацевтично прийнятною
 сіллю.
 45 37. Сполука за п. 35, яка є (4R)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-піридин-2-іл-4,5-
 дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-оном або його фармацевтично прийнятною
 сіллю.
 38. Сполука за п. 1, в якій сполука є 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-
 піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазином або його фармацевтично
 50 прийнятною сіллю.
 39. Сполука за п. 38, яка є (4S)-2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-
 піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазином або його фармацевтично
 прийнятною сіллю.
 40. Сполука за п. 38, яка є (4R)-2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-7-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-4-
 55 піридин-2-іл-4,5-дигідроімідазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазином або його фармацевтично
 прийнятною сіллю.
 41. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-40 або її
 фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 42. Спосіб лікування захворювання або стану, які пов'язані з білком БЕТ, який включає етап
 60 введення пацієнту, який потребує подібного лікування, терапевтично ефективної кількості

сполуки за будь-яким з пп. 1-40 або її фармацевтично прийнятної солі.

43. Спосіб лікування проліферативного розладу, який включає етап введення пацієнту, який потребує подібного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-40 або її фармацевтично прийнятної солі.

5 44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що проліферативний розлад являє собою рак.

45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що рак являє собою аденокарциному, рак сечового міхура, бластоми, рак кісток, рак молочної залози, рак мозку, карциному, мієлоїдну саркому, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, рак дванадцятипалої кишки, мультиформну гліобластому, гліому, рак жовчного міхура, рак шлунка, рак голови і шиї, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак кишечника, рак нирки, рак гортані, лейкоз, рак легень, лімфому, рак печінки, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, мезотеліому, множинну мієлому, рак ока, пухлину оптичного нерва, рак порожнини рота, рак яєчника, пухлину гіпофіза, первинну лімфому центральної нервової системи, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак глотки, рак нирки, рак прямої кишки, саркому, рак шкіри, пухлину спини, дрібноклітинний рак кишечника, рак шлунка, Т-клітинну лейкемію, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак щитовидної залози, рак горла, сечостатевого раку, уротеліальну карциному, рак матки, вагінальний рак або пухлину Вільмса.

46. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що проліферативний розлад являє собою проліферативний розлад, який відрізняється від раку.

20 47. Спосіб лікування аутоімунного або запального захворювання, який включає етап введення пацієнту, який потребує подібного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-40 або її фармацевтично прийнятної солі.

48. Спосіб за п. 47, який **відрізняється** тим, що аутоімунне або запальне захворювання вибрано з алергії, алергічного риніту, артрити, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, дегенеративного захворювання суглобів, дерматиту, відторгнення органів, екземи, гепатитів, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, міастенії, псоріазу, сепсису, септичного синдрому, септичного шоку, системного червоного вовчака, відторгнення трансплантата тканини, діабету I типу.

30 49. Спосіб лікування вірусної інфекції, який включає етап введення пацієнту, який потребує подібного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-40 або її фармацевтично прийнятної солі.

50. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, викликану аденовірусом, вірусом Епштейна-Барр, вірусом гепатиту В, вірусом гепатиту С, вірусом герпесу, вірусом імунодефіциту людини, вірусом папіломи людини або поксвірусом.

35

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601