

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992712** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.03.31

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(51) Int. Cl. *C07D 471/06* (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) **ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ БЕЛКОВ БЭТ**

(31) **61/794,812**

(32) **2013.03.15**

(33) **US**

(62) **201591785; 2014.03.14**

(71) Заявитель:
**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Комбс Эндрю П., Спаркс Ричард Б.,
Мадускуи Томас П., мл., Роджерс
Джеймс Д. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к трициклическим гетероциклам, которые представляют собой ингибиторы белков БЭТ, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, и являются применимыми при лечении таких заболеваний, как рак.

A2

201992712

201992712

A2

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ БЕЛКОВ БЭТ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к трициклическим гетероциклам, которые являются ингибиторами белков БЭТ, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, и применимы при лечении таких заболеваний, как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Геномы эукариотических организмов в пределах ядра клетки являются высокоорганизованными. ДНК упакована в хроматин путем обертывания вокруг ядра гистоновых белков, для того, чтобы образовать нуклеосому. Эти нуклеосомы дополнительно уплотняются с помощью агрегации и складываются для образования высоко конденсированной структуры хроматина. Возможен диапазон различных состояний конденсации, а плотность этой структуре изменяется во время клеточного цикла, будучи наиболее компактной в процессе клеточного деления. Структура хроматина играет важную роль в регуляции транскрипции генов путем регулирования доступа белка к ДНК. Структура хроматина управляется серией посттрансляционных модификаций гистоновых белков, главным образом, в пределах хвостов гистонов H3 и H4, выходящих за рамки структуры ядра нуклеосомы. Эти обратимые модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и СУМОилирование. Эти эпигенетические маркеры записываются и стираются специфическими ферментами, которые изменяют специфические остатки в пределах хвоста гистона, тем самым формируя эпигенетический код. Другие ядерные белки связываются с этими маркерами и влияют на продукты, предусмотренные этой информацией, посредством регулирования структуры хроматина и транскрипции генов. Накапливаемые данные связывают генетические изменения в генах, кодирующих эпигенетические модификаторы и регуляторы, ведущие к аномальным маркерам гистонов при таких заболеваниях, как нейродегенеративные расстройства, заболевания обмена веществ, воспаление и рак.

Ацетилирование гистонов, как правило, связано с активацией транскрипции генов, тогда как модификация ослабляет взаимодействие между ДНК и гистоновыми белками, что открывает более широкий доступ к ДНК посредством транскрипционного аппарата. Специфические белки связываются с ацетилированными остатками лизина в пределах гистонов для "считывания" эпигенетического кода. Высоко консервативный модуль белка, называемый бромодомен, связывается с ацетилированными остатками лизина в гистоне и других белков. Существует более чем 60 содержащих бромодомен белков в геноме

человека.

Семейство БЭТ (бромодомен и экстра) бромодомена, содержащее белки, включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t), которые разделяют консервативную структурную организацию, содержащую тандемные N-концевые бромодомены, способные связываться с ацетилированными остатками лизина гистонов и других белков. BRD2, BRD3 и BRD4 экспрессируются повсеместно, тогда как BRD-t ограничен половыми клетками. Белки BRD играют существенные, но не пересекающиеся роли в регуляции транскрипции генов и контроле роста клеток. Белки БЭТ связаны с большими белковыми комплексами, в том числе медиатором, PAFc и комплексом суперэлонгации, которые регулируют многие аспекты генной транскрипции. Белки BRD2 и BRD4, как было показано, остаются в комплексе с хромосомами во время митоза и являются необходимыми для промотирования транскрипции критических генов, в том числе циклин D и c-Myc, которые инициируют клеточный цикл. Mochizuki et al., *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 9040-9048. BRD4 имеет важное значение для рекрутинга комплекса трансляционного фактора элонгации В белка к промотерам индуцибельных генов, что приводит к фосфорилированию РНК-полимеразы II и стимулирует продуктивную транскрипцию и элонгацию гена. Jang et al., *Mol. Cell*, **2005**, *19*, 523-534. В некоторых случаях активность киназы BRD4 может непосредственно фосфорилировать и активировать РНК-полимеразу II. Devaiah et al., *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*. **2012**, *109*, 6927-6932. Клетки, лишённые BRD4, демонстрируют нарушенное развитие клеточного цикла. BRD2 и BRD3, как сообщается, ассоциируются с гистонами, наряду с активно транскрибируемыми генами, и могут быть вовлечены в содействие элонгации транскрипции. Leroy et al., *Mol. Cell*, **2008**, *30*, 51-60. В дополнение к ацетилированным гистонам, белки БЭТ, как было показано, избирательно связываются с ацетилированными транскрипционными факторами, в том числе субъединицей RelA NF-κB и GATA1, таким образом непосредственно регулируя транскрипционную активность этих белков контролировать экспрессию генов, участвующих в воспалении и гемопоетической дифференциации. Huang et al., *Mol. Cell Biol.*, **2009**, *29*, 1375-1387; Lamonica et al., *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, **2011**, *108*, E159-168.

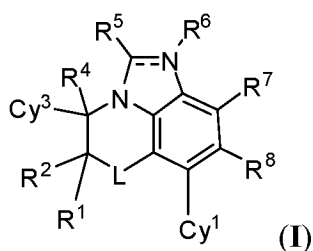
Рекуррентная транслокация с участием NUT (ядерный белок в яичках) с BRD3 или BRD4, для того, с целью образовать новый гибридный онкоген, BRD-NUT, обнаружена в крайне злокачественной форме эпителиального новообразования. French et al., *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 304-307; French et al., *J. Clin. Oncol.*, **2004**, *22*, 4135-4139. Селективная абляция указанного онкогена восстанавливает нормальную клеточную дифференциацию и полностью изменяет онкогенный фенотип. Filippakopoulos et al., *Nature*, **2010**, *468*, 1068-1073. Генетический нокдаун BRD2, BRD3 и BRD4, как было показано, ухудшает рост и

жизнеспособность широкого диапазона гематологических и солидных опухолевых клеток. Zuber *et al.*, *Nature*, **2011**, *478*, 524-528; Delmore *et al.*, *Cell*, **2011**, *146*, 904-917. Помимо роли в раке, белки БЭТ регулируют воспалительные реакции на бактериальной вызов, а мышьяная модель гипоморфа BRD2 продемонстрировала значительно более низкие уровни цитокинов и защиту от ожирения, индуцированного диабетом. Wang *et al.*, *Biochem. J.*, **2009**, *425*, 71-83; Belkina *et al.*, *J. Immunol.* 102838, публикация онлайн перед печатью, 18 февраля 2013. Кроме того, некоторые вирусы применяют эти белки БЭТ для связывания их геномов с хроматином клетки-хозяина, как часть процесса репликации вируса или применения белков БЭТ для облегчения транскрипции и репрессии вирусного гена. You *et al.*, *Cell*, **2004**, *117*, 349-60; Zhu *et al.*, *Cell Reports*, **2012**, *2*, 807-816.

Соответственно, существует потребность в соединениях, которые модулируют активность семейства белков БЭТ, в том числе BRD2 BRD3 и BRD4, которые могут быть применены для лечения связанных с белками БЭТ заболеваний, таких как рак. Соединения по изобретению помогают удовлетворить эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание предлагает, *inter alia*, соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль; где переменные имеют значения, приведенные ниже.

Данное описание также предлагает композицию, содержащую соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Данное описание также предлагает способы лечения рака и других заболеваний, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Детали одного или более вариантов реализации изобретения изложены в приведенном ниже описании. Другие признаки, цели и преимущества будут очевидны из описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В случае терминов "например" и "такой как" и их грамматических эквивалентов, фразу "и без ограничения" понимают таким образом, как указано далее, если явно не

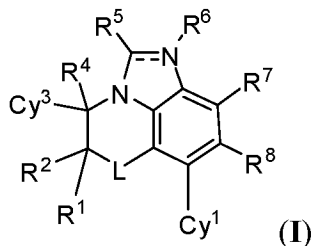
указано иное.

Формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

Термин "около" означает "приблизительно" (например, плюс или минус приблизительно 10% указанного значения).

I. СОЕДИНЕНИЯ

Данное описание относится к, *inter alia*, соединению ингибирующего белок БЭТ соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

== представляет собой простую связь или двойную связь;

L представляет собой CR^9R^{9a} , O, S, SO или SO_2 ;

Cy^1 выбран из фенила или 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил или 5-6-членный гетероарил Cy^1 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{11} ;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^1 и R^2 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

предлагаемые ни R^1 , ни R^2 не представляют собой Cl, Br, I, CN или OH, при условии, что L представляет собой O или S;

альтернативно, R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены для образования C_{3-7} циклоалкильной группы, где указанная циклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{20} ;

Cy^3 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и 4-10-членной

гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил, C₃₋₇-циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил C_y³ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹³, где циклообразующий атом азота указанной 5-10-членной гетероарильной группы или циклообразующий атом азота указанной 4-10-членной гетероциклоалкильной группы необязательно окислен;

R⁴ представляет собой H, C(=O)NR^{14a}R^{14b}, C(=O)R^{14a}, C(=O)OR^{14a} или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{14a}R^{14b};

R⁵ выбран из =O и =S, при условии, что C==N представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если C==N представляет собой двойную связь, то R⁵ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)OR^{15a}, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R⁵ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹⁵;

R⁶ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный алкил, алкенил и алкинил R⁶ независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹⁶;

альтернативно, R⁶ выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R⁶ независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R²⁰;

R⁷ выбран из H, галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, фенила, C₃₋₇-циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил,

циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа R^7 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{17} ;

R^8 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$, где указанный C_{1-3} -алкил R^8 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{18} ;

R^9 и R^{9a} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галоалкила, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} независимо в каждом случае является выбранным из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен на OH;

R^{13} независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ и $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{13} необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ и $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} независимо в каждом случае является выбранным из H, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, и $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и C_{3-7} циклоалкила;

R^{14a} и R^{14b} независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^{14a} и R^{14b} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{20} ;

или R^{14a} и R^{14b} вместе с атомом N, к которому он присоединен, образует 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3

заместителями, выбранными из R^{20} ;

R^{15a} и R^{15b} независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^{15a} и R^{15b} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{20} ;

или R^{15a} и R^{15b} вместе с атомом N, к которому он присоединен, образует 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{20} ;

R^{16} независимо в каждом случае является выбранным из галогена, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ и $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^{16} независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{17} и R^{18} независимо в каждом случае выбраны из галогена, C_{1-4} алкила, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$ и $NR^cC(=O)R^a$;

R^a , R^c и R^d , независимо в каждом случае выбранные из H, C_{1-6} алкила, $C(O)R^e$, $S(=O)_2R^f$, $C(=O)NR^gR^h$ и фенила, необязательно замещены C_{1-4} -алкокси;

R^b в каждом случае представляет собой C_{1-6} -алкил;

R^e в каждом случае представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из фенила, C_{1-4} алкокси, амина, C_{1-4} алкиламина и C_{2-8} диалкиламина;

R^f представляет собой C_{1-4} алкил;

R^g и R^h независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-4} алкила;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ и

$S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

или R^{c5} и R^{d5} вместе с атомом N, к которому он присоединен, образует 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

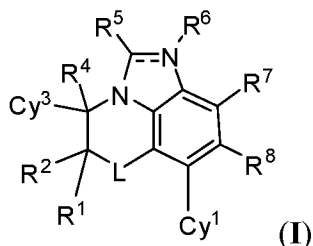
альтернативно, R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую углерод, азот и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{b6} независимо в каждом случае является выбранным из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ; и

R^{20} в каждом случае является независимо выбранным из H, галогена, OH, CN, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила, C_{1-4} галоалкокси, C_{1-4} алкил-C(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)O-, C_{1-4} алкил-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, C_{1-4} алкил-NHC(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NC(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)NH-, C_{1-4} алкил-O-C(=O)NH-, C_{1-4} алкил-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C_{1-4} алкил-NHS(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C_{1-4} алкил-

NHS(=O)₂- и ди(C₁₋₄ алкил)NS(=O)₂-.

Данное описание относится к, *inter alia*, соединению ингибирующего белок БЭТ соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

== представляет собой простую связь или двойную связь;

L представляет собой CR⁹R^{9a}, O, S, SO или SO₂;

Cy¹ выбран из фенила или 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил или 5-6-членный гетероарил Cy¹ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹¹;

R¹ и R² независимо выбраны из H, галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, 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} и S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R¹ и R² необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

при условии ни R¹, ни R² не представляют собой Cl, Br, I, CN или OH, при условии, если L представляет собой O или S;

альтернативно, R¹ и R², вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены для образования C₃₋₇ циклоалкильной группы, где указанная циклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R²⁰;

Cy³ выбран из фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил, C₃₋₇циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил Cy³ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо

выбранными из R^{13} , где циклообразующий атом азота указанной 5-10-членной гетероарильной группы или циклообразующий атом азота указанной 4-10-членной гетероциклоалкильной группы необязательно окислен;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^5 выбран из =O и =S, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, то R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, $NR^{15a}R^{15b}$, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^5 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{15} ;

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный алкил, алкенил и алкинил R^6 независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{16} ;

альтернативно, R^6 выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^6 независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{20} ;

R^7 выбран из H, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа R^7 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{17} ;

R^8 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$, где указанный C_{1-3} алкил R^8 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{18} ;

R^9 и R^{9a} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} независимо в каждом случае является выбранным из H, C_{1-3} алкила, C_{1-}

згалоалкила, галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b и C(=O)NR^cR^d;

R¹³ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R¹³ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}.

R¹⁵ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила, где указанный алкил R^{15a} и R^{15b} необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R²⁰;

R¹⁶ независимо в каждом случае является выбранным из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}, C₆₋₁₀арила, C₃₋₇циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R¹⁶ независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R²⁰;

R¹⁷ и R¹⁸ независимо в каждом случае выбраны из галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b и C(=O)NR^cR^d;

R^a, R^c и R^d независимо в каждом случае выбраны из H и C₁₋₆алкила;

R^b в каждом случае представляет собой C₁₋₆алкил;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил, образующий R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1}, независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и

C_{2-6} алкинил, образующий R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ и $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

альтернативно, R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут быть объединены для образования 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод, азот и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{b6} независимо в каждом случае является выбранным из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ; и

R^{20} в каждом случае является независимо выбранным из H, галогена, OH, CN, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила, C_{1-4} галоалкокси, C_{1-4} алкил-C(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)O-, C_{1-4} алкил-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} алкил-NHC(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NC(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)NH-, C_{1-4} алкил-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} алкил-NHS(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2-$, C_{1-4} алкил-NHS(=O)₂- и ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)₂-.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I):

=== представляет собой простую связь или двойную связь;

L представляет собой CR^9R^{9a} , O, S, SO или SO_2 ;

Cy^1 выбран из фенила или 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил или 5-6-членный гетероарил Cy^1 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{11} ;

R^1 выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^1 и R^2 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} алкил-O- и C_{1-6} галоалкил-O-;

предлагаемые ни R^1 , ни R^2 не представляют собой Cl, Br, I, CN или OH, при условии, что L представляет собой O или S;

Cy^3 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил Cy^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} ; дополнительно, где циклообразующий атом азота указанной 5-10-членной гетероарильной группы или циклообразующий атом азота указанной 4-10-членной гетероциклоалкильной группы необязательно окислен;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^5 выбран из =O и =S, при условии, что $C===N$ представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если $C===N$ представляет собой двойную связь, то R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, $NR^{15a}R^{15b}$, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный

алкил, фенил, C₃₋₇циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R⁵ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹⁵;

R⁶ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный алкил, алкенил и алкинил R⁶ независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R¹⁶;

альтернативно, R⁶ выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R⁶ независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R²⁰;

R⁷ выбран из H, галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C₁₋₆алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа R⁷ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R¹⁷;

R⁸ выбран из H, галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галоалкила, C₁₋₆ алкил-О- и C₁₋₆ галоалкил-О-;

R⁹ и R^{9a} независимо выбраны из H и C₁₋₃алкила;

R¹¹ независимо в каждом случае является выбранным из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галоалкила, галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b и C(=O)NR^cR^d;

R¹³ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R¹³ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3};

R¹⁵ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, 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},

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ и $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный алкил R^{15a} и R^{15b} необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{20} ;

R^{16} независимо в каждом случае является выбранным из галогена, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ и $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^{16} независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{17} независимо в каждом случае является выбранным из галогена, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, SR^{b} и $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$;

R^{a} , R^{c} и R^{d} независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила;

R^{b} в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ и $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

альтернативно, R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут быть объединены для образования 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод, азот и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{b6} независимо в каждом случае является выбранным из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ; и

R^{20} в каждом случае является независимо выбранным из H, галогена, OH, CN, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила, C_{1-4} галоалкокси, C_{1-4} алкил-C(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)O-, C_{1-4} алкил-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} алкил-NHC(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NC(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)NH-, C_{1-4} алкил-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} алкил-NHS(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2-$, C_{1-4} алкил-NHS(=O)₂- и ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)₂-.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I):

== представляет собой простую связь или двойную связь;

L представляет собой O;

Su^1 представляет собой пятичленную гетероарильную группу, содержащую углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный пятичленный гетероарил Su^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{11} ;

R^1 выбран из H, F, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{al} , SR^{al} , $C(=O)R^{bl}$, $C(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(=O)OR^{al}$, $OC(=O)R^{bl}$, $OC(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(=O)R^{bl}$, $NR^{cl}C(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(=O)OR^{al}$, $S(=O)R^{bl}$, $S(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $S(=O)_2R^{bl}$, $NR^{cl}S(=O)_2R^{bl}$ и $S(=O)_2NR^{cl}R^{dl}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^1 и R^2 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{al} , SR^{al} , $C(=O)R^{bl}$, $C(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(=O)OR^{al}$, $OC(=O)R^{bl}$, $OC(=O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$,

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ и $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

R^2 выбран из H, F и C_{1-6} алкила;

C_y^3 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил C_y^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} ; дополнительно, где циклообразующий атом азота указанной 5-10-членной гетероарильной группы или циклообразующий атом азота указанной 4-10-членной гетероциклоалкильной группы необязательно окислен;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^5 выбран из $=\text{O}$ и $=\text{S}$, при условии, что $\text{C}=\text{N}$ представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если $\text{C}=\text{N}$ представляет собой двойную связь, то R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, $\text{NR}^{15\text{a}}\text{R}^{15\text{b}}$, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^5 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{15} ;

R^6 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный алкил, алкенил и алкинил R^6 независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{16} ;

R^7 выбран из H, галогена, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа R^7 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{17} ;

R^8 выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{1-6} алкил-О- и C_{1-6} галоалкил-О-;

R^{11} независимо в каждом случае является выбранным из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, галогена, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} и $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{13} независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ и $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{13} необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ и $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ и $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный алкил R^{15a} и R^{15b} необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{20} ;

R^{16} независимо в каждом случае является выбранным из галогена, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ и $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^{16} независимо замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{17} независимо в каждом случае выбран из галогена, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b и $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c и R^d независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила;

R^b в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} и R^{d1} , независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо в каждом случае выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галоалкила, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, образующий R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо замещен 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}.

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил, образующий R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4}, независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} и R^{d5} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил, образующий R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} и R^{d5}, независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

R^{a6}, R^{c6} и R^{d6} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил, образующий R^{a6}, R^{c6} и R^{d6}, независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

альтернативно, R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут быть объединены для образования 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

R^{b6} независимо в каждом случае является выбранным из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый указанный алкил, алкенил, алкинил, фенил, циклоалкил, 5-6-членная гетероарильная группа и 4-7-членная гетероциклоалкильная группа независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰; и

R²⁰ в каждом случае является независимо выбранным из H, галогена, OH, CN, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино, ди(C₁₋₄ алкил)амино, C₁₋₄ галоалкила, C₁₋₄ галоалкокси, C₁₋₄ алкил-C(=O)-, C₁₋₄ алкил-C(=O)O-, C₁₋₄ алкил-OC(=O)-, HOС(=O)-, H₂NC(=O)-, C₁₋₄ алкил-NHC(=O)-, ди(C₁₋₄ алкил)NC(=O)-, C₁₋₄ алкил-C(=O)NH-, C₁₋₄ алкил-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄ алкил-NHS(=O)-, ди(C₁₋₄ алкил)NS(=O)-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-NHS(=O)₂- и ди(C₁₋₄ алкил)NS(=O)₂-.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

\equiv представляет собой простую связь или двойную связь;

L представляет собой O;

Cy^1 представляет собой пятичленную гетероарильную группу, содержащую углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный пятичленный гетероарил Cy^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{11} ;

R^1 выбран из H, F, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1} , $\text{C(=O)R}^{\text{b1}}$, $\text{C(=O)NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$ и $\text{C(=O)OR}^{\text{a1}}$;

R^2 выбран из H, F и C_{1-6} алкила;

Cy^3 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил Cy^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} ; дополнительно, где циклообразующий атом азота указанной 5-10-членной гетероарильной группы или циклообразующий атом азота указанной 4-10-членной гетероциклоалкильной группы необязательно окислен;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^5 выбран из =O и =S, при условии, что $\text{C} \equiv \text{N}$ представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если $\text{C} \equiv \text{N}$ представляет собой двойную связь, то R^5 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, $\text{NR}^{15\text{a}}\text{R}^{15\text{b}}$, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил R^5 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{15} ;

R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный алкил R^6 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{16} ;

R^7 выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, фенила и 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, фенил или 5-6-членная гетероарильная группа R^7 необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R^{17} ;

R^8 выбран из H, галогена, CN, OH и C_{1-6} алкила;

R^{11} независимо в каждом случае является выбранным из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галоалкила, галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b и C(=O)NR^cR^d;

R¹³ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галоалкила, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R¹³ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c3}R^{d3};

R¹⁵ независимо в каждом случае является выбранным из H, галогена, CN, OH, OR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, и NR^{c5}C(=O)R^{b5};

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из H и C₁₋₆ алкила, где указанный алкил R^{15a} и R^{15b} необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R²⁰;

R¹⁶ независимо в каждом случае является выбранным из галогена, 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} и 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный 4-7-членный гетероциклоалкил R¹⁶ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R²⁰;

R¹⁷ независимо в каждом случае является выбранным из галогена, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b и C(=O)NR^cR^d;

R^a, R^c и R^d независимо в каждом случае выбраны из H и C₁₋₆ алкила;

R^b в каждом случае представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо в каждом случае выбраны из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галоалкила, где каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил, образующий R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1}, независимо замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R²⁰;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо в каждом случае выбраны из H и C₁₋₆ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, образующий R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3}, необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, 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} и S(=O)₂NR^{c4}R^{d4};

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо в каждом случае выбраны из H и C₁₋₆ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, образующий R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4}, необязательно замещен 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил, образующий R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

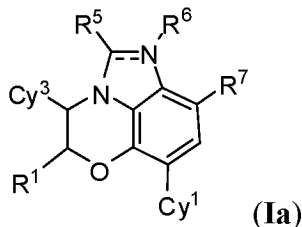
R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо в каждом случае выбраны из H и C_{1-6} алкила;

альтернативно, R^{c6} и R^{d6} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут быть объединены для образования 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод, азот и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{20} ;

R^{b6} независимо в каждом случае является выбранным из C_{1-6} алкила; и

R^{20} в каждом случае является независимо выбранным из H, галогена, OH, CN, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галоалкила, C_{1-4} галоалкокси, C_{1-4} алкил-C(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)O-, C_{1-4} алкил-OC(=O)-, HO-C(=O)-, H_2N C(=O)-, C_{1-4} алкил-NHC(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NC(=O)-, C_{1-4} алкил-C(=O)NH-, C_{1-4} алкил-S(=O)-, H_2N S(=O)-, C_{1-4} алкил-NHS(=O)-, ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂-, C_{1-4} алкил-S(=O)₂NH-, H_2N S(=O)₂-, C_{1-4} алкил-NHS(=O)₂- и ди(C_{1-4} алкил)NS(=O)₂-.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) соединение представляет собой соединение Формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

=== представляет собой простую связь или двойную связь;

Cy^1 выбран из изоксазолила и пиразолила, где указанный изоксазолил и пиразолил Cy^1 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{11} ;

R^1 выбран из H, метила, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₂OH и -C(=O)N(CH₃)₂;

Cy^3 выбран из фенила, пиридинила, оксидопиридинила, тиазолила, циклогексила, дигидробензофуранила и тетрагидрофуранила, где указанный фенил, пиридинил, оксидопиридинил, тиазолил, циклогексил, дигидробензофуранил и тетрагидрофуранил Cy^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} ;

R^5 представляет собой =O, при условии, что C===N представляет собой одинарную связь,

альтернативно, если $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, то R^5 представляет собой

Н,
 метил, $-CH=CH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$, $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$,
 морфолинил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, пиперидинил,
 гидроксипиперидинил, азетидинил, гидроксiazетидинил, пиперазинил,
 бутоксикарбонилпиперазинил и фенил;

R^6 выбран из Н, метила, этила и пропила, где каждый указанный метил, этил и пропил R^6 независимо замещен 1, 2 или 3 группами независимо выбранного R^{16} ;

R^7 выбран из Н, F, Cl, Br, метила, метокси, этокси, CN, фенила и пиридина;

R^{11} независимо в каждом случае является выбранным из Н, метила, этила, хлора и метокси;

R^{13} независимо в каждом случае является выбранным из Н, F, CN, метокси, $-CF_3$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, и $-OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$; и

R^{16} независимо в каждом случае является выбранным из Н, морфолина и пиперидина.

В некоторых вариантах реализации соединений, описанных выше, L представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой S.

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой CR^9R^{9a} .

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^1 представляет собой изоксазол, замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^1 представляет собой пиразол, замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 выбран из Н, метила, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 выбран из Н, метила, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $-C(=O)OCH_2CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $C(=O)N(H)CH_2CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой - $C(=O)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой - $C(=O)N(H)CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой - $C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой - CH_2OH .

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 выбран из фенила, пиридинила, оксидопиридинила, тиазолила, циклогексила, дигидробензофуранила, тетрагидрофуранила и пиперинила, где указанный фенил, пиридинил, оксидопиридинил, тиазолил, циклогексил, дигидробензофуранил, тетрагидрофуранил и пиперидинил Su^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 выбран из фенила, пиридинила, оксидопиридинила, тиазолила, циклогексила, дигидробензофуранила и тетрагидрофуранила, где указанный фенил, пиридинил, оксидопиридинил, тиазолил, циклогексил, дигидробензофуранил и тетрагидрофуранил Su^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 представляет собой оксидопиридинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Su^3 представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Cu^3 представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Cu^3 представляет собой дигидробензофуранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Cu^3 представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения Cu^3 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из R^{13} .

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H, -C(=O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)C(=O)CH₃, -C(=O)N(H)CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₃.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой =O, при условии, что C==N представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой =S, при условии, что C==N представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что C==N представляет собой двойную связь, R^5 выбран из H, C₁₋₄ алкила, -CH=CH₂, NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, фенила и 4-10-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что C==N представляет собой двойную связь, R^5 выбран из H, C₁₋₄алкила, -CH=CH₂, NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)R^{15a}R^{15b}, фенила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинила, 2,5-дигидро-1H-пирролила, 1,4-дiazепанила, морфолинила и октагидропирроло[1,2-a]пиперазинила, где указанный C₁₋₄алкил, фенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 1,4-дiazепанил, морфолинил и октагидропирроло[1,2-a]пиперазинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что C==N представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой H, метил, -CH=CH₂, -N(H)CH₃, -

$N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$, $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, морфолинил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, пиперидинил, гидроксипиперидинил, азетидинил, гидроксиазетидинил, пиперазинил, бутоксикарбонилпиперазинил или фенил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 выбран из 4-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, азетидинил, или пиперазинил, где указанный пирролидинил, пиперидинил, азетидинил или пиперазинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой пирролидинил, где указанный пирролидинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой пиперидинил, где указанный пиперидинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой азетидинил, где указанный азетидинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что $C \equiv N$ представляет собой двойную связь, R^5 представляет собой пиперазинил, где указанный пиперазинил R^5 необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^{15} .

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{15} независимо в каждом случае является выбранным из C_{1-6} алкила, CN, OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, и $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, 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-членный

гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и C₃₋₇-циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁶ представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄ алкокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁶ представляет собой H, метил, или метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ выбран из H, галогена, CN, NR^cR^d, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и а 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанный алкил, алкенил, 5-6-членная гетероарильная группа и 5-6-членная гетероциклоалкильная группа R⁷ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R¹⁷.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ выбран из H, F, Cl, Br, CN, NR^cR^d, C₁₋₄ алкила, C₂₋₄ алкенила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила и 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил и 1,2,3,6-тетрагидропиридинил R⁷ необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из R¹⁷.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ выбран из H, галогена, C₁₋₄-алкила и CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ выбран из H, Br, метила и CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ представляет собой Br.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ представляет собой CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁸ выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁸ представляет собой H.

Понятно, что если C⁼⁼N представляет собой двойную связь, то R⁶ отсутствует.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) соединение выбрано из следующих соединений:

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

(4*R*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

- (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 4-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]бензонитрила;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(3-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметил-*1H*-пиразол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3-метил-*1H*-пиразол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- (4R)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-оксидопиридин-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 4-циклогексил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;
- 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-ил)-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(5-фторпиридин-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксилата;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-тиазол-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

2-{2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]феноксис}-*N*-этилацетамида;

этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксилата;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-изопропил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N,N*-диметил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амина;

2-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этанол;

2-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}пропан-1-ола;

1-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}пропан-2-ола;

2-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}-2-метилпропан-1-ола;

2-[[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил](метил)амино]этанол;

7-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

9-бром-7-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

9-метил-7-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(4-хлор-1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пиперазин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,4-дифенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-9-карбонитрила;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,9-дифенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(1,4-диметил-*1H*-пиразол-5-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N,N*-диметил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-фторфенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

2-{2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]феноксид}-*N*-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

2-{2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]феноксид}-*N,N*-диметилацетамида;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-9-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолин-4-ил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пирролидин-1-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ола;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пиперидин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ола;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ола;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ола; и

4-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (I) соединение выбрано из следующих соединений:

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5,5-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

4-(1-ацетилпиперидин-2-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]метилацетата;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксиметил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид;

N-{{7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил}метил}ацетамида;
 4-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-[1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид;
 (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 5-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид;
трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата;
 (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-пиримидин-5-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 этил-(2E)-3-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]акрилата;
 (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
 (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-винил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]этан-1,2-диола;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]этанола;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамиды;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

трет-бутил-(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксилата;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(морфолин-4-илкарбонил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамиды;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбоксамиды;

трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата;

трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата;

трет-бутил-5-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата;

трет-бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-3-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

(4S)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-пирролидин-3-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперидин-3-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пирролидин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она;

- 7-[5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
- 7-[5-(фторметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;
- 4-[2-(аминометил)пиридин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
- N-({3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-ил} метил)ацетамида;
- метил-3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксилата;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-этилпиридин-2-карбоксамида;
- N-циклопропил-3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамида;
- 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамида;
- (4S)-9-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;
- N-{{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил} метил} ацетамида;
- N-{{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил} метил}-2-фенилацетамида;
- N-{{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил} метил}-2-метоксиацетамида;
- N-{{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-

тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил}метил}метансульфонамида;

N-{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил}метил}-N'-изопропилмочевины;

2-(диметиламино)-N-{(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил}метил}ацетамида;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-гидроксиэтил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-изопропилпирролидин-3-карбоксамида;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпирролидин-3-ола;

4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-сульфонамида;

(4S)-2-(4-ацетил-1,4-diazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(метилсульфонил)-1,4-diazепан-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперазин-1-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил}-N,N-диметилацетамида;

2-циано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилацетамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}морфолин-4-карбоксамида;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

метил-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-N,N-диметил-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амина;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ола;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин;

(3R)-1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ола;

1-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ола;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолин-4-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-пирролидин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-азетидин-1-ил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ола;

4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-1-метилпиперазин-2-она;

этил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ола;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ола;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ола;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ола;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-2-она;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-4-

пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-карбонитрила;

{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил} метанола;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил} этанола;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпирролидин-3-амина;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпирролидин-3-амина;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-амина;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-амина;

трет-бутил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} карбамата;

трет-бутил{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} карбамата;

(4S)-2-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

2-[[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил](метил)амино]этанола;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амина;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амина;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамида;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамида;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[(8aS)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[(8aR)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ола;

4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпиперазин-2-она;

трет-бутил{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}карбамата;

трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилата;

2-{[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этанола;

трет-бутил(2-{[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этил)карбамата;

N-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]этан-1,2-диамина;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}ацетамида;

N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}ацетамида;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амина;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амин;а;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2,2,2-трифторацетамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метоксиацетамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклопропанкарбоксамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} метансульфонамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропанамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метилпропанамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклобутанкарбоксамида;

2-циано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} ацетамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} этансульфонамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропан-1-сульфонамида;

N'-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N,N-диметилмочевины;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропан-2-сульфонамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклопропансульфонамида;

метил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} метилкарбамата;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилметансульфонамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метокси-N-метилацетамида;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилацетамида;

(4S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-сульфонамида;

1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-амин;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} ацетамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} пропанамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}-2-метилпропанамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}-2-метоксиацетамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} циклопропанкарбоксоамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} циклобутанкарбоксамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} метансульфонамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} этансульфонамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил} пропан-2-сульфонамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил} метансульфонамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}-2-метоксиацетамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифторацетамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил} пропанамида;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил} пропанамида;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-пропионил-1,4-дiazепан-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(этилсульфонил)-1,4-diazепан-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-карбоксамида;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-этилпирролидин-3-карбоксамида;

(3R)-N-циклопропил-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-карбоксамида;

(4S)-8,9-дихлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-[(изопропиламино)метил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-

де][1,4]бензоксазин-2(1H)-тион;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(6-гидроксипиридин-3-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(2-гидроксипиридин-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

9-(анилинометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-{{(4-метоксибензил)амино}метил}-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

9-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она;

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она; и

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

При условии, что соединения, перечисленные выше, содержат хиральный центр, соединения могут представлять собой любой из возможных стереоизомеров. В соединениях с одним хиральным центром, стереохимия хирального центра может быть (*R*) или (*S*). В соединениях с двумя хиральными центрами, стереохимия хиральных центров может быть, независимо, (*R*) или (*S*), таким образом, что конфигурация хиральных

центров может быть (R) и (R) , (R) и (S) ; (S) и (R) или (S) и (S) . В соединениях с тремя хиральными центрами, стереохимия каждого из трех хиральных центров может быть, независимо, (R) или (S) , таким образом, что конфигурация хиральных центров может быть (R) , (R) и (R) ; (R) , (R) и (S) ; (R) , (S) и (R) ; (R) , (S) и (S) ; (S) , (R) и (R) ; (S) , (R) и (S) ; (S) , (S) и (R) ; или (S) , (S) и (S) .

Следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации изобретения. С другой стороны, различные признаки изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта реализации изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Термин "замещенный" означает, что атом или группа атомов формально замещает водород в качестве "заместителя", прикрепленного к другой группе. Атом водорода формально удален и заменен на заместитель. Отдельный двухвалентный заместитель, *например*, оксо, может заменить два атома водорода. Термин "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Заместители выбраны независимо, а замещение может быть в любом химически доступном месте. Следует понимать, что замещение в данном атоме ограничена валентностью. Во всех определениях термин " C_{n-m} " указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-4} , C_{1-6} и тому подобное.

Термин " n -членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в функциональной группы, где количество образующих кольцо атомов равно n . Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Как применяют в данном документе, термин " C_{n-m} алкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной, содержащей от n до m углеродов. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных функциональных групп включают, но без ограничения ими, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *s*-бутил и

трет-бутил.

Как применяют в данном документе, термин " C_{n-m} алкокси", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет от n до m углеродов. Типовые алкоксильных групп включает метокси, этокси и пропокси (*например*, n -пропокси и изопропокси). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "алкилен", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной соединяющей группе. Примеры алкиленовых групп включают, но без ограничения ими, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метил-пропан-1,3-диил и тому подобное.

Как применяют в данном документе, " C_{n-m} алкенил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m углеродов. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная функциональная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Типовые алкенильных групп включают, но без ограничения ими, этенил, n -пропенил, изопропенил, n -бутенил, *втор*-бутенил и тому подобное.

Как применяют в данном документе, " C_{n-m} алкинил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m углеродов. Типовые алкинильных групп включают, но без ограничения ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная функциональная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин " C_{n-m} алкиламино", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "ди- C_{n-m} -алкиламино", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп имеет, независимо, от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "тио", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -SH.

Как применяют в данном документе, термин "C_{n-m} алкилтио", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -S-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "C_{n-m} алкилсульфинил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -S(=O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "C_{n-m} алкилсульфонил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -S(=O)₂-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "амино", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -NH₂.

Как применяют в данном документе, термин "арил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует моноциклическому или полициклическому (*например*, имеющему 2, 3 или 4 слитых колец) ароматическому углеводороду, такому как, но без ограничения ими, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения арил представляет собой C₆₋₁₀ арил. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой нафталиновое кольцо или фенильное кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил.

Как применяют в данном документе, термин "арилалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -алкилен-арил. В некоторых вариантах реализации изобретения арилалкил представляет собой C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения арилалкил представляет собой C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения арилалкил представляет собой бензил.

Как применяют в данном документе, термин "карбонил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе -C(=O)-.

Как применяют в данном документе, термин "карбокси", применяемый отдельно

или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы $-C(=O)OH$.

Как применяют в данном документе, термин "циклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует неароматической циклической углеводородной функциональной группе, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых групп в составе кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут содержать моно- или полициклические (*например*, имеющие 2, 3 или 4 слитых кольца) кольцевые системы. Кроме того, включенные в определение циклоалкила представляют собой функциональные группы, которые имеют одно или более ароматических колец, слитых (*т.е.* имеющих связь, в общем) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобное. Один или более циклообразующих атомов углерода циклоалкильной группы может быть окислен с образованием карбонильных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил, который является моноциклическим или бициклическим. Иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Как применяют в данном документе, термин "циклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -алкилен-циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкил, где циклоалкильная часть является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкил представляет собой C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, где циклоалкильная часть является моноциклической или бициклической.

Как применяют в данном документе, " C_{n-m} галоалкокси", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -О-галоалкил имеющие от n до m атомов углерода. Типовая галоалкокси группа представляет собой OCF_3 . Дополнительная типовая галоалкокси группа представляет собой $OCHF_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения галоалкокси группу только фторируют. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "гало", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует атому галогена, выбранному из F, Cl, I

или Вг. В некоторых вариантах реализации изобретения, "гало" соответствует атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации изобретения, иллюстративные галогенные группы представляют собой F.

Как применяют в данном документе, термин " C_{n-m} галоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или отличаться, где "s" представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения галоалкильную группу только фторируют. В некоторых вариантах реализации изобретения галоалкильная группа представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых вариантах реализации изобретения галоалкильная группа представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "гетероарил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует моноциклической или полициклической (*например*, имеющим 2, 3 или 4 слитых кольца) ароматической углеводородной функциональной группе, имеющей один или более гетероатомных членов кольца, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой 5-10-членный C_{1-9} гетероарил, который является моноциклическим или бициклическим и который имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. При условии, что гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Типовые гетероарильные группы включают, но без ограничения ими, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, азолил, оксазол, тиазол, имидазол, фуран, тиофен, хинолин, изохинолин, индол, бензотиофен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-*b*]тиазол, пурин или тому подобное.

Пятичленный кольцевой гетероарил представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять кольцевых атомов, в том числе углерод и один или более (*например*, 1, 2 или 3) кольцевых атомов, независимо выбранных из N, O, и S. Иллюстративные пятичленные кольцевые гетероарилы представляют собой тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил,

1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленный кольцевой гетероарил представляет собой гетероарил с кольцом, имеющим шесть кольцевых атомов, где один или более (*например*, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Иллюстративные шестичленные кольцевые гетероарилы представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Как применяют в данном документе, термин "гетероарилалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы – алкилен-гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарилалкил представляет собой C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₃ алкил, причем гетероарильная часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарилалкил представляет собой C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₄ алкил, причем гетероарильная часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Как применяют в данном документе, термин "гетероциклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует неароматической кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых или алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры, и которая имеет по меньшей мере один гетероатомный член кольца, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. При условии, что гетероциклоалкильные группы содержат более одного гетероатома, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Гетероциклоалкильные группы могут содержать моно- или полициклические (*например*, имеющие 2, 3 или 4 слитых кольца) кольцевые системы, в том числе спиросистемы. Кроме того, включенные в определение гетероциклоалкила представляют собой функциональные группы, которые имеют один или более ароматических колец, слитых (*т.е.* имеющих связь, в общем) с неароматическим кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, дигидробензофуран и тому подобное. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкил представляет собой 5-10-членный C₂₋₉ гетероциклоалкил, который является моноциклическим или бициклическим и который имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 1,2,3,4-тетрагидро-хиолин,

дигидробензофуран, азетидин, азепан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин и пиран.

Как применяют в данном документе, термин "гетероциклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -алкилен-гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкил представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, причем гетероциклоалкильная часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкил представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, причем гетероциклоалкильная часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3, или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть ассиметрическими (*например*, имеющими один или более стереоцентров). Охватываются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат ассиметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы того, как получить оптически активные формы из оптически неактивных исходных материалов, известны в данной области техники, например, разделением рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В настоящем изобретении рассматриваются многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$ и тому подобные, которые могут также присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все подобные стабильные изомеры. *Cis* и *trans* геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено с помощью любого из многочисленных способов, известных в данной области техники. Типовой способ включает фракционную перекристаллизацию с применением хиральной расщепляющей кислоты, которая является оптически активной, солеобразующей органической кислоты. Подходящие для способов фракционной перекристаллизации расщепляющие средства представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоукислота. Иные подходящие для способов фракционной перекристаллизации расщепляющие

средства включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например, S и R* формы или диастереоизомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть осуществлено с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным расщепляющим средством (*например, динитробензоилфенилглицин*). Подходящая композиция растворителя для элюирования может быть определена специалистом в данной области техники.

Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы получают сменой мест одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие такую же эмпирическую формулу и полный заряд. Типовые прототропные таутомеры включают кетон-енольные пары, амид-имидные пары кислот, лактам-лактимные пары, амид-имидные пары кислот, енамин-иминные пары и кольцеобразные формы, где протон может занимать две или более позиции гетероциклической системы, например, 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*- 1, 2, 4-триазол, 1*H*- и 2*H*- изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированными в одной форме с помощью соответствующего замещения.

Соединения по изобретению могут также включать все изотопы атомов, встречающихся в интермедиатах или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа.

Термин, "соединение", как применяют в данном документе предназначены для того, чтобы включать все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы проиллюстрированных структур. Соединения в данном документе, идентифицированные по имени или структуре в виде одной конкретной таутомерной формы, предназначены для того, чтобы включать другие таутомерные формы, если не указано иное (*например, в случае пуриновых колец, если не указано иное, при условии, что название или структура соединения имеет таутомер 9*H*, следует понимать, что таутомер 7*H* также охватывается*).

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например, гидраты и сольваты*), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по изобретению или их соли являются, по существу, выделенными. Под "по существу, выделенными" подразумевают, что соединение является по меньшей мере частично или существенно отделенным от среды, в которой он был образован или обнаружен. Частичное разделение

может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений по изобретению или их солей. Способы выделения соединения и их соли являются стандартными в данной области техники.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяют в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках обоснованного медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями человеческого существа и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы, или осложнения, соразмерного разумному соотношению "польза/риск".

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", как применяют в данном документе, известны в данной области техники, и, в целом, соответствует температуре, *например*, температуре реакции, то есть около температуры в помещении, в котором проводят реакцию, например, при температуре от около 20°C до около 30°C.

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанные в данном документе. Как применяют в данном документе, "фармацевтически приемлемые соли" соответствуют производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицируют с помощью преобразования существующей кислой или основной функциональной группы в ее форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочи или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную функциональную группу обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислых или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством приемлемого основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*,

метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN) являются предпочтительными. Списки подходящих солей приведены 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 и in Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, включают формы N-оксида.

В данном документе могут быть применены следующие аббревиатуры: AcOH (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосферный(ые)); Boc (*tert*-бутоксикарбонил); уш (уширенный); Cbz (карбокисбензил); рассч. (рассчитанный); д (дублет); дд (дублет дублетов); DCM (дихлорметан); DEAD (диэтилазодикарбоксилат); DIAD (*N,N'*-диизопропилазидодикарбоксилат); DIPEA (*N,N'*-диизопропилэтиламин); ДМФА (*N,N*-диметилформамид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония); HCl (соляная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); м (мультиплет); М (молярный); *m*CPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); MgSO₄ (сульфат магния); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимолекула(и)); N (нормальный); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); NaOH (гидроксид натрия); Na₂SO₄ (сульфат натрия); NH₄Cl (хлорид аммония); NH₄OH (гидроксид аммония); нМ (наномолярный); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Pd (палладий); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); POCl₃ (фосфорилхлорид); RP-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); с (синглет); т (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); *tert*-Bu (*tert*-бутил); TFA (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромоль(ы)); масс. % (массовый процент).

II. СИНТЕЗ

Соединения по изобретению, в том числе их соли, могут быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединения по изобретению могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники органического синтеза. Подходящие растворители могут быть, по

существо, инертными к исходным материалам (реагентам), промежуточным продуктам или при температурах, при которых реакции проводят, *например*, при температурах, которые могут варьироваться от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси из более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, специалистом в данной области техники могут быть выбраны подходящие для конкретной стадии реакции растворители.

Получение соединений по изобретению может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующей защитной группы могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, *например*, в 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); Petrusson *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, **1997**, 74(11), 1297; и Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакционные смеси могут быть контролируемыми в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта возможно контролировать с помощью спектроскопических способов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), ИК-спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или с помощью хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области техники с помощью различных способов, в том числе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) ("*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) и хроматографии нормальными фазами на силикагеле.

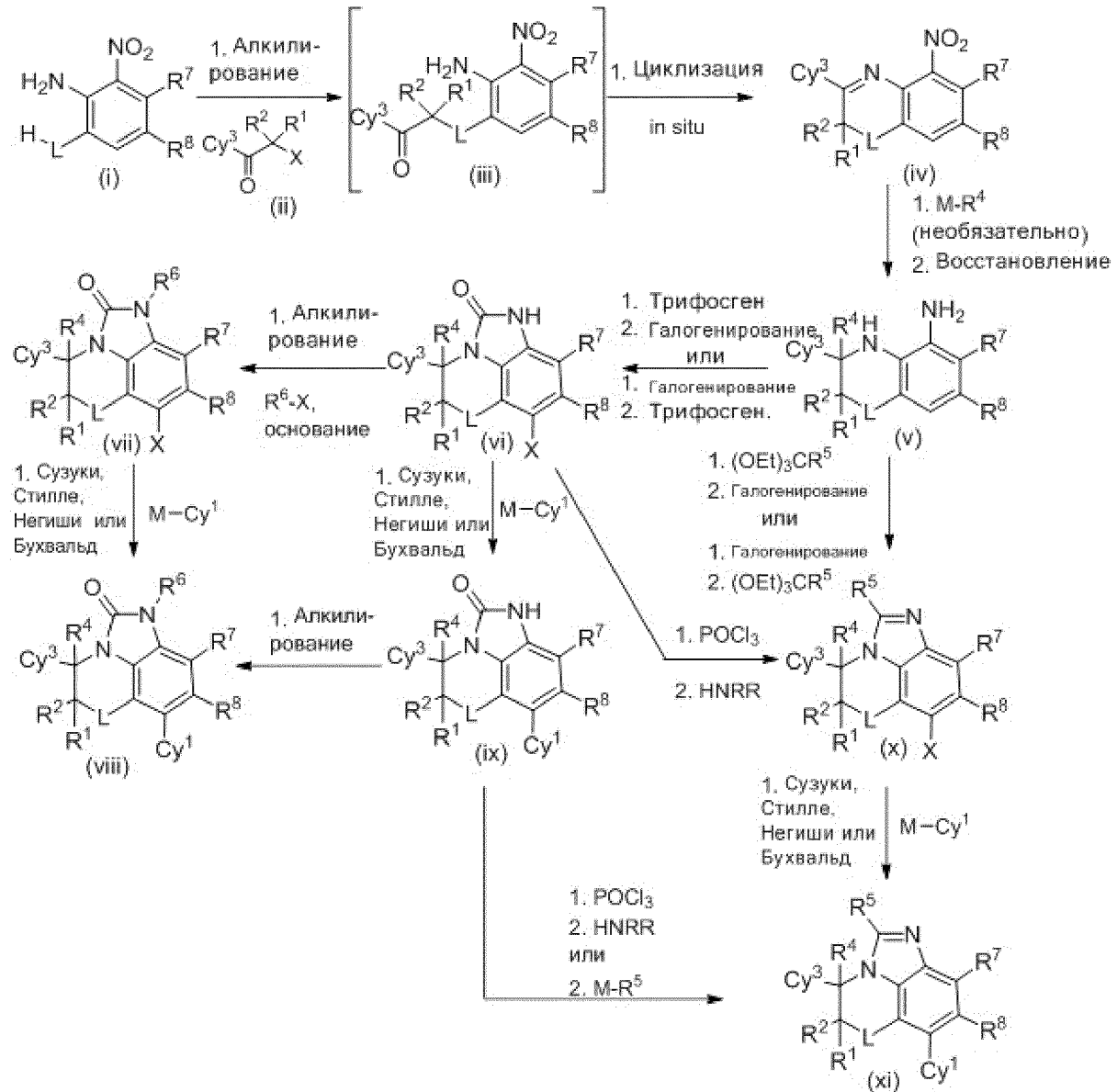
Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как это показано на **Схеме I**. Тиолы ($\text{L} = \text{S}$) или фенолы ($\text{L} = \text{O}$) (i) могут быть алкилированными с применением стандартных условий алкилирования ($\text{Cu}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$ (ii), X = уходящая группа, такая как галоген (Br, Cl, I или мезилат) или условия Мицунобу (*например*, $\text{Cu}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$, где X = OH (ii), DEAD, Ph_3P), чтобы получить производные тиоэфира или эфира (iii), соответственно. Циклизация *in situ* или при нагревании может давать имин (IV), который при обработке реактивом Гриньяра формулы $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{галоген}$) и

восстановлением нитрогруппы (*например*, H_2 Pd/C или Fe), давал амин (v). Для образования мочевины соединения (v) могут вступать в реакцию либо с карбонилдиамидазолом, либо с фосгеном, а затем могут вступать галогенированы *N*-хлорсукцинимидом, *N*-бромсукцинимидом или *N*-йодсукцинимидом для получения трициклического галогенида (vi), где X = Cl, Br или I или сначала галогенируют, а затем подвергают взаимодействию с фосгеном или карбонилдиамидазолом с образованием мочевины и дает трициклический галогенид (vi). Соединение (vi) может быть алкилировано (*например*, $\text{R}^6\text{-X}$, где X = галоген (X = Br, Cl или I) и основание, такое как триэтиламин, NaN или Na_2CO_3 ; или при условиях Мицунобу), чтобы получить тетразамещенную мочевины (vii). В заключение, галогенная группа (vii) может быть соединена с M-Cu^1 , где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, $\text{Cu}^1\text{-M}$ представляет собой $\text{Cu}^1\text{-B(OH)}_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn(Bu)}_4$ или Zn-Cu^1), при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (viii), где R^5 представляет собой =O. В альтернативном варианте M-Cu^1 может представлять собой аминоксодержащий гетероцикл (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина гетероцикла Cu^1) с присоединением к соединению (vii), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, алкоксидного основания)) для получения производного Формулы (I) (viii). В альтернативном варианте мочевины (vi) может быть соединена с M-Cu^1 , где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, $\text{Cu}^1\text{-M}$ представляет собой $\text{Cu}^1\text{-B(OH)}_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn(Bu)}_4$ или Zn-Cu^1) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (ix) которые могут быть алкилированы (*например*, $\text{R}^6\text{-X}$, где X = галоген (X = Br, Cl, или I) и основание, такое как триэтиламин, NaN или Na_2CO_3 ; или при условиях Мицунобу), чтобы получить тетразамещенную мочевины

Формулы (I) (viii). В альтернативном варианте мочевины (vi) может быть преобразована в 2-галоген-имидазол, такой как Cl при обработке с помощью POCl_3 , а затем обрабатывают с помощью амина (HNRR) для получения бензоимидазола (x), где $\text{R}^5 = \text{NRR}$. Бензоимидазол (x) может быть соединен с M-Cu^1 , где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, Cu^1 -M представляет собой $\text{Cu}^1\text{-B(OH)}_2$, $\text{Cu}^1\text{-Sn(Bu)}_4$ или Zn-Cu^1) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (xi). M-Cu^1 может представлять собой аминоксодержащий гетероцикл (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина гетероцикла Cu^1) с присоединением к соединению (x), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, алкоксидного основания)) для получения производного Формулы (I) (xi). В альтернативном варианте мочевины (ix) может быть преобразована в 2-галоген-имидазол, такой как Cl, при обработке с помощью POCl_3 , а затем обрабатывают с помощью амина (HNRR) для получения бензоимидазола (xi), где $\text{R}^5 = \text{NRR}$ или производное хлорида может быть присоединено к M-R^5 , где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, $\text{R}^5\text{-M}$ представляет собой $\text{R}^5\text{-B(OH)}_2$, $\text{R}^5\text{-Sn(Bu)}_4$ или Zn-R^5), при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (xi). M-Cu^1 может представлять собой аминоксодержащий гетероцикл (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина гетероцикла Cu^1) с присоединением к галогениду (ix), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, алкоксидного основания)) для получения производного Формулы (I) (xi). Аминсоединение (v) может быть обработано либо орто-эфиром, таким как $\text{R}^5\text{C(OEt)}_3$, либо альдегидом R^5CHO и NaHSO_3 для получения бензоимидазола, который

может быть галогенирован с помощью *N*-хлорсукцинимид, *N*-бромсукцинимид или *N*-йодсукцинимид для получения галоген-бензимидазола (x), где X = Cl, Br или I, или эти два этапа могут быть осуществлены в обратном порядке для получения того же бензимидазола (x), который может быть дополнительно преобразован в соединения Формулы (I) (xi), как было ранее описано выше.

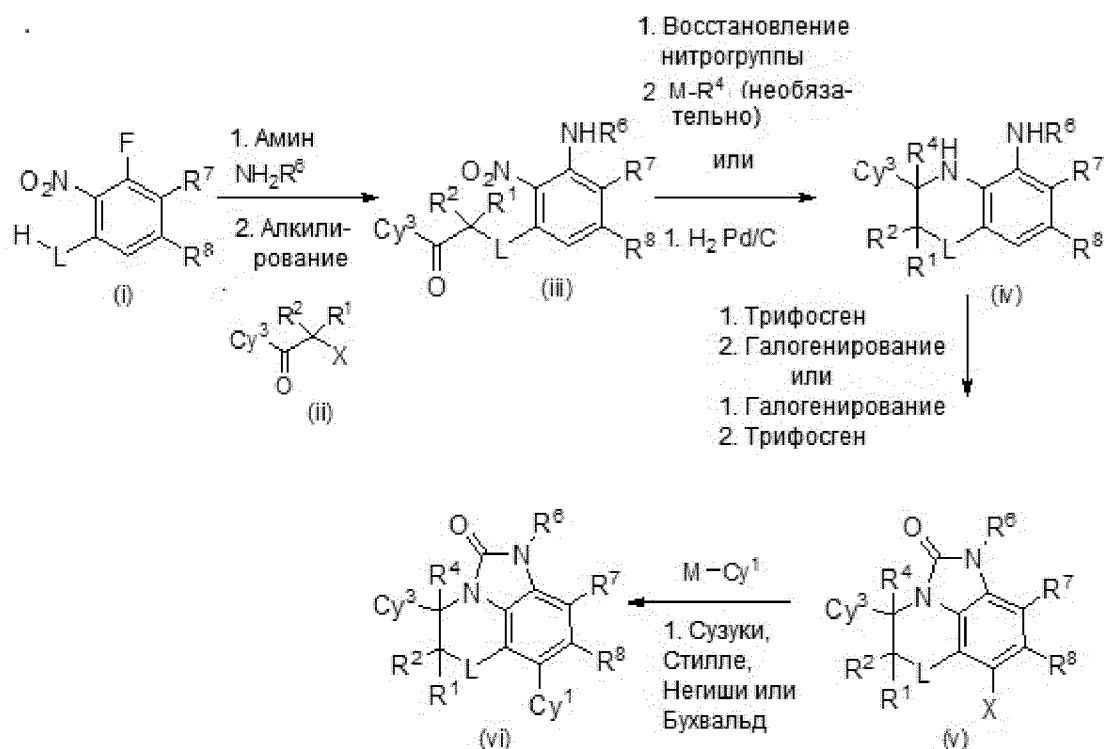
Схема I



Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на **Схеме II**. Нитрогалогенид (i) может вступать в реакцию с амином, таким как HNR⁶, для получения аминпроизводного, которое может быть алкилировано с помощью (Cy³COС(R¹R²)-X (ii) с применением стандартных условий алкилирования, X = уходящая группа, такая как галоген (Br, Cl, I), или мезилат) или условия Мицунобу (*например*, Cy³COС(R¹R²)-X, где X = OH (ii), DEAD, Ph₃P), чтобы получить тиоэфирные или эфирные производные (iii), соответственно. Восстановление нитрогруппы (iii) при стандартных

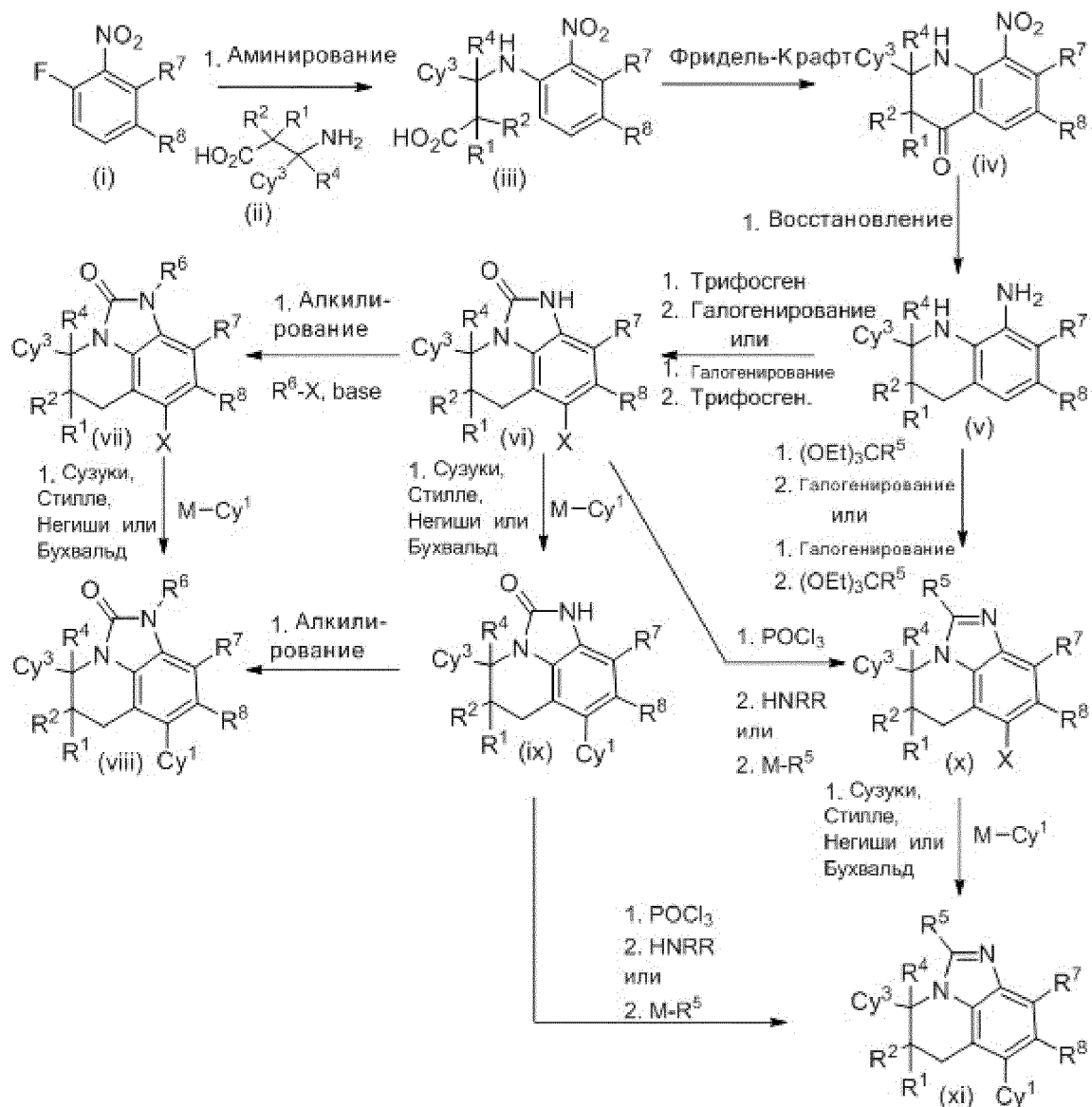
условиях (*например*, Fe или Zn) может давать аминосоединение, которое может циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением имида при обработке с помощью реактива Гриньяра формулы R^4-MgX^1 ($X^1 =$ галоген) для получения амина (iv) или (iii) может быть восстановлен с помощью H_2 над Pd/C для получения амина (iv), где $R^4 = H$. Соединения (iv) могут вступать в реакцию либо с карбонилдиимидазолом, либо с фосгеном для образования мочевины, а затем галогенируют с помощью *N*-хлорсукцинимиды, *N*-бромсукцинимиды или *N*-йодсукцинимиды для получения трициклического галогенида (v), где $X = Cl, Br$ или I , или сначала галогенируют, а затем вступают в реакцию с карбонилдиимидазолом или фосгеном для образования мочевины и дают трициклический галогенид (v). В заключение, галогенная группа (v) может быть соединена с $M-Cu^1$, где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, Cu^1-M представляет собой $Cu^1-B(OH)_2$, $Cu^1-Sn(Bu)_4$ или $Zn-Cu^1$) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (vi). $M-Cu^1$ может представлять собой аминосодержащий гетероцикл (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина гетероцикла Cu^1) с присоединением к соединению (v), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, алкоксидного основания)) для получения производного Формулы (I) (vi).

Схема II



Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на **Схеме III**. Нитрогалогенид (i) может вступать в реакцию с амином формулы $\text{HO}_2\text{CC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{C}(\text{Cy}^3\text{R}^4)\text{-NH}_2$, для получения производного карбоновой кислоты (iii). Превращение карбоновой кислоты (iii) в ацилгалогенид, такой как ацил-хлорид, с помощью обработки оксалилхлоридом, может повлиять на внутримолекулярную циклизацию Фриделя-Крафтса для получения кетона (iv). Восстановление кетогруппы и нитрогруппы (iv) при стандартных условиях (*например*, H₂ над Pd/C или реакция Вольфа-Кишнера (NH₂NH₂, KOH) с последующим восстановлением нитрогруппы с помощью Fe) может давать производное диамина (v). Диамин (v) затем может быть преобразован в соединения Формулы (I) (где L = CH₂) с помощью подобных способов в случае диамина (v), приведенного на **Схеме I**.

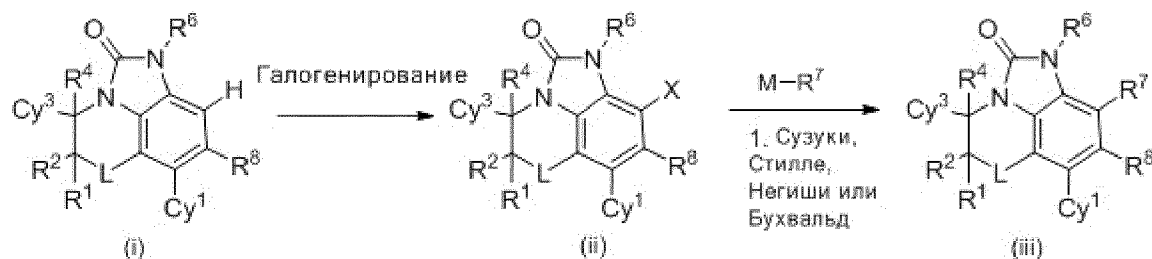
Схема III



Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на Схеме IV. Соединения (i) могут быть галогенированы с помощью *N*-хлорсукцинимиды, *N*-бромсукцинимиды или *N*-йодсукцинимиды для получения трициклического галогенида (v), где X = Cl, Br или I и галогенная группа (ii) могут быть соединены с M-R⁷, где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, R⁷-M представляет собой R⁷-B(OH)₂, R⁷-Sn(Bu)₄ или Zn-R⁷) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (vi). M-R⁷ может представлять собой

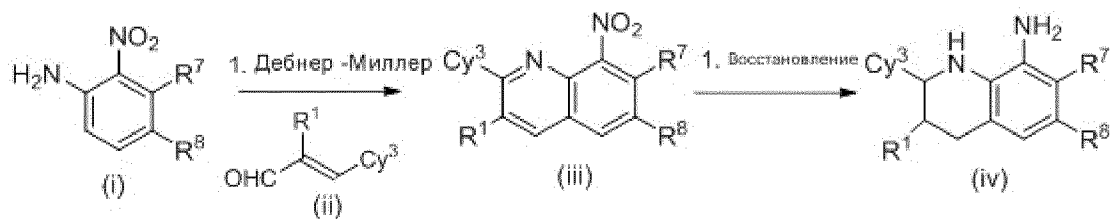
аминосодержащий гетероцикл (где М представляет собой Н и присоединен к азоту амина гетероцикла R⁷) с присоединением к соединению (ii), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, алкоксидного основания)) для получения производного Формулы (I) (iii).

Схема IV



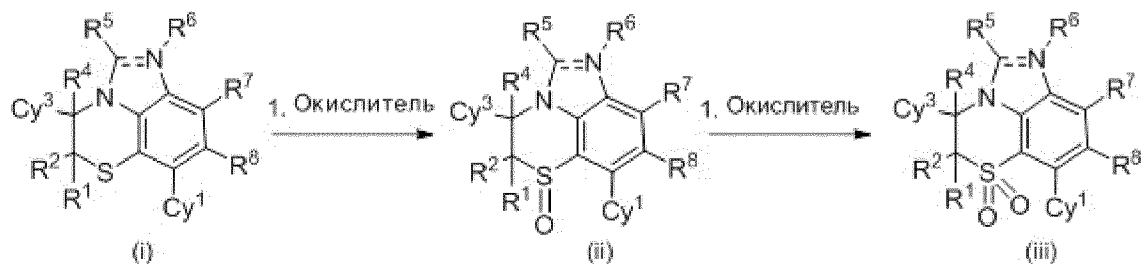
Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на **Схеме V**. Нитроанилин (i) может вступать в реакцию с альдегидом формулы $\text{ОНСС}(\text{R}^1)=\text{НСу}^3$ (ii), для получения производных хинолона (iii). Восстановление группы хинолина и нитрогруппы (iii) при стандартных условиях (*например*, H₂ над Pd/C может давать производное диамина (iv). Дيامин (iv) затем может быть преобразован в соединения Формулы (I) (где L = CH₂) с помощью подобных способов в случае диамина (v), приведенного на **Схеме I**.

Схема V



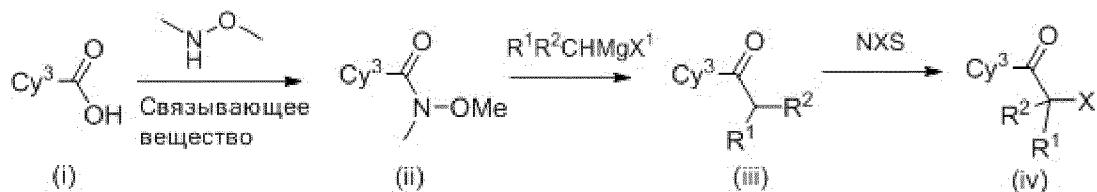
Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на **Схеме VI**. Сульфид (i) может вступать в реакцию с окислителем, таким как *m*CPBA, H₂O₂ или диоксиран, для получения сульфоксида (ii), который может быть дополнительно окислен с помощью окислителя, такого как *m*CPBA, H₂O₂ или диоксиран, для получения сульфона (iii).

Схема VI



Галогенкетонный интермедиат (ii) **Схемы I** и **Схемы II** могут быть синтезированы таким образом, как показано на **Схеме VII**. Карбоновая кислота (i) может быть активирована с помощью связывающего средства (*например*, HBTU, HATU или EDC), а затем вступает в реакцию с *N,O*-диметилгидроксиламином для получения производного *N*-метокси-*N*-метилкарбоксамида (ii). Амид (ii) затем может вступать в реакцию с реагентом Гриньяра Формулы $R^1R^2-CH-MgX^1$ ($X^1 =$ галоген) для получения кетона (iii), который может быть галогенирован с помощью Br_2 или NXS ($X = Br, Cl$ или I) для получения галогенкетона (iv). Галогенкетон (iv) могут быть преобразован с применением подобных способов, как показано на **Схеме I** и **Схеме II**, с получением соединений Формулы (I).

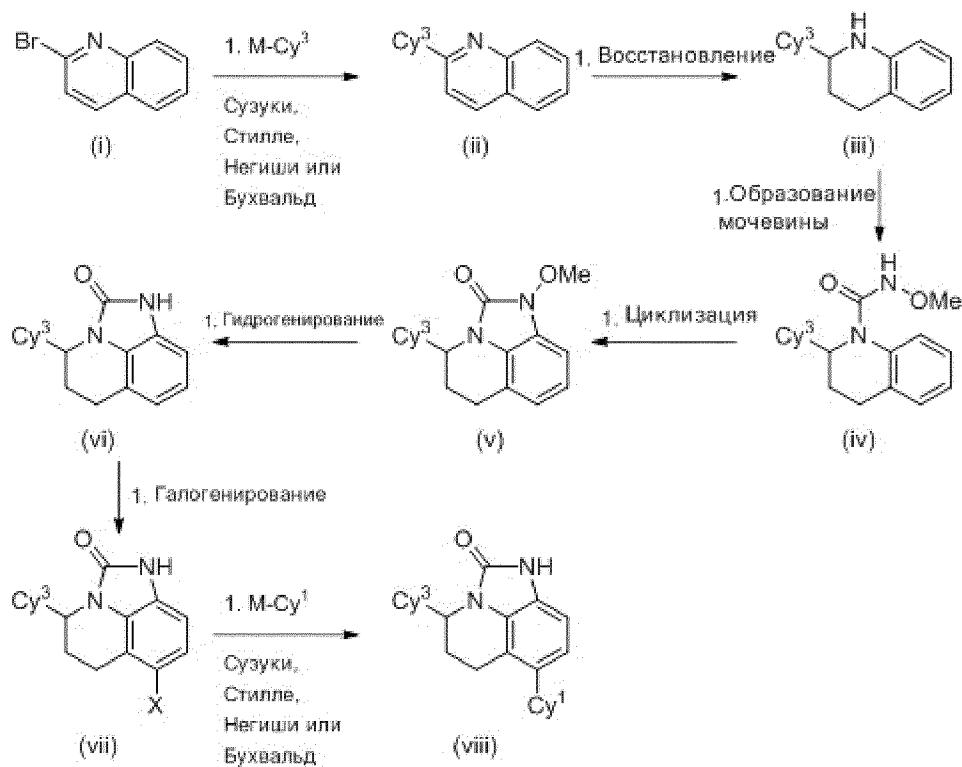
Схема VII



Соединения Формулы (I) могут быть образованы таким образом, как показано на **Схеме VIII**. 2-Бромхинолин (i) может быть соединен с $M-Cy^3$, где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, Cy^1-M представляет собой $Cy^1-B(OH)_2$, $Cy^1-Sn(Bu)_4$ или $Zn-Cy^1$) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения соединения (ii). Соединение (ii) может быть восстановлено (*например*, боран/пиридин или 1,4-дигидро-3,5-дикарбэтоксид-2,6-диметилпиридин/вторичный кислый фосфат дифенила) для получения соединения (iii). Соединение (iii) может быть преобразовано (iv) с применением трифосгена/метоксиламина или 4-

нитрофенилметоксикарбамата. Циклизация (iv) может быть выполнена с [I,I-бис(трифторацетокси)йод]бензолом для получения (v). Метокси группа (v) может быть удалена с помощью гидрогенизации (Pd/C) для получения (vi). Соединение (vi) может быть галогенировано с помощью *N*-хлорсукцинимида, *N*-бромсукцинимида или *N*-йодсукцинимида для получения трициклического галогенида (vii), где X = Cl, Br или I. В заключение, галогенная группа (vii) может быть соединена с M-Cy¹, где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл (*например*, Cy¹-M представляет собой Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄ или Zn-Cy¹) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (*например*, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), для получения производного Формулы (I) (viii).

Схема VIII



Для синтеза конкретных соединений общие схемы, описанные выше, могут быть изменены. Например, продукты или интермедиаты могут быть изменены, для того чтобы ввести определенные функциональные группы. В альтернативном варианте заместители могут быть изменены на любом этапе общего синтеза с помощью способов, известных специалисту в данной области техники, *например*, как описано Larock, *Comprehensive*

Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley, 1999); и Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Исходные материалы, реагенты и интермедиаты, синтез которых не описан в данном документе, являются либо коммерчески доступными, известными из литературы, либо могут быть получены с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Специалист в данной области техники должен понимать, что описанные способы не являются исчерпывающими способами, с помощью которых могут быть синтезированы соединения по настоящему изобретению, и что широкий выбор синтетических органических реакций доступен для потенциально применения в синтезе соединений по изобретению. Специалист в данной области техники знает, каким образом выбрать и осуществить соответствующие синтетические способы. Подходящие способы синтеза исходных материалов, интермедиатов и продуктов могут быть идентифицированы посредством ссылки на литературу, в том числе справочные материалы, такие как: *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) и 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. ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

Соединения по изобретению представляют собой ингибиторы белков БЭТ и, таким образом, являются применимыми при лечении заболеваний и расстройств, связанных с активностью белков БЭТ. В случае применений, описанных в данном документе, может быть применено любое из соединений по изобретению, в том числе любой из вариантов реализации изобретения.

Соединения Формулы (I) могут ингибировать один или более белков БЭТ BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по изобретению выборочно ингибируют один или более белков БЭТ, по сравнению с другим вариантом. "Селективный" означает, что соединение связывается с или ингибирует белок

БЭТ с более высоким сродством или эффективностью, соответственно, по сравнению с контролем, таким как другой белок БЭТ. Например, соединения могут быть селективными по отношению к BRD2 больше, чем к BRD3, BRD4 и BRD-t, селективными по отношению к BRD3 больше, чем к BRD2, BRD4 и BRD-t, селективными по отношению к BRD4 больше, чем к BRD2, BRD3 и BRD-t или селективными по отношению к BRD-t больше, чем к BRD2, BRD3 и BRD4. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения ингибируют два или более белков БЭТ или все белки БЭТ. В общем, селективность может быть по меньшей мере около 5-кратной, по меньшей мере около 10-кратной, по меньшей мере около 20-кратной, по меньшей мере около 50-кратной, по меньшей мере около 100-кратной, по меньшей мере около 200-кратной, по меньшей мере около 500-кратной или по меньшей мере около 1000-кратной.

Соединения Формулы (I) поэтому являются применимыми для лечения расстройств, опосредованных белком БЭТ. Термин "БЭТ-опосредованное" соответствует любому заболеванию или расстройству, при котором один или более белков БЭТ, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t, или их мутант, играет роль, или при условии, что заболевание или состояние связано с экспрессией или активностью одного или более белков БЭТ. Поэтому соединения по изобретению могут быть применены для лечения или уменьшения тяжести заболеваний и состояний, при которых белки БЭТ, такие как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t или их мутант, как известно, играют важную роль.

Заболевания и состояния, которые поддаются лечению с применением соединений Формулы (I), включают рак и другие пролиферативные заболевания, аутоиммунное заболевание, хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные заболевания, сепсис и вирусную инфекцию. Заболевания могут быть вылечены с помощью введения индивидууму (*например*, пациенту), нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения Формулы (I) или любого из их вариантов реализации, или их фармакологической композиции. Данное описание также предлагает соединение Формулы (I), любой из их вариантов реализации или их фармакологическую композицию для применения при лечении БЭТ-опосредованного заболевания или расстройства. Также предложено применение соединения Формулы (I), любого из их вариантов реализации или их фармакологической композиции в производстве лекарственного средства для лечения БЭТ-опосредованного заболевания или расстройства.

Заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), включают виды рака. Виды рака могут включать рак надпочечников, ацинозную клеточную карциному, неврому слухового нерва, акральную лентигинозную меланому,

акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелолейкоз, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденосквамозную карциному, новообразование в жировой ткани, карциному коры надпочечников, лейкемию взрослых Т-клеток/лимфому, агрессивную лейкемию НК-клеток, связанную со СПИДом лимфому, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную мягкую саркому, амелобластическую фиброму, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластомную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, астроцитому, атипичную тератоидную палочковидную опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, базально-клеточную карциному, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак костей, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак молочной железы, рак мозга, карциному, карциному *in situ*, карциносаркому, опухоль хряща, цементому, миелоидную саркому, хондрому, хордому, хориокарциному, папиллому хороидального сплетения, светлоклеточный рак почки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дегоса, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, дисгерминому, эмбриональный рак, новообразование эндокринных желез, опухоль эндодермального синуса, связанную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, рак пищевода, включенный плод, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврому, рак двенадцатиперстной кишки, опухоль половых клеток, гестационную хориокарциному, гигантоклеточную фибробластому, гигантоклеточную опухоль клеток кости, глиальную опухоль, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, гинандробластому, рак желчного пузыря, рак желудка, лейкоз ворсистых клеток, гемангиобластому, рак головы и шеи, гемангиоперицитому, гематологические злокачественные новообразования, гепатобластому, Т-клеточную лимфому печени и селезенки, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, инвазивную очаговую карциному, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, смертельную срединную карциному, лейкоз, опухоль клеток Лейдига, липосаркому, рак легких, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфому, острый лимфолейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфому MALT-

типа, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную периферическую опухоль нервных оболочек, злокачественную тритон-опухоль, лимфому мантийных клеток, лимфому из В-клеток маргинальной зоны, лейкоз тучных клеток, медиастинальную опухоль половых клеток, медуллярный рак молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, меланому, менингиому, рак клеток Меркеля, мезотелиому, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную опухоль Мюллера, коллоидную опухоль, множественную миелому, новообразование в мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидную липосаркому, миксому, миксосаркому, карциному носоглотки, невриному, нейробластому, нейрофибромому, невриному, нодулярную меланому, рак глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, опухоль глазного нерва, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиому, пинеалобластому, пинеоцитому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, полиэмбриому, лимфому предшественников Т-лимфобластов, первичную лимфому центральной нервной системы, лимфому полостей тела, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксому брюшины, рак почки, почечный медуллярный рак, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркому, шванноматоз, семиному, опухоль клеток Сертоли, опухоль стромы полового тяжа яичников, рак из перстневидных клеток, рак кожи, синие мелкокруглоклеточные опухоли, мелкоклеточный рак, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль спины, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, синовиальную саркому, болезнь Сезари, мелкоклеточный рак кишечника, плоскоклеточный рак, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, текому, рак щитовидной железы, карциному переходных клеток, рак горла, рак мочевого протока, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, увеальную меланому, рак матки, бородавчатый рак, глиому зрительного пути, рак вульвы, вагинальный рак, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Уортина и опухоль Вильмса. В некоторых вариантах реализации изобретения рак может представлять собой аденокарциному, лейкемию взрослых Т-клеток/лимфому, рак мочевого пузыря, бластому, рак костей, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легких, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого,

немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, рак глаза, опухоль оптического нерва, рак полости рта, рак яичника, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, рак почки, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спины, мелкоклеточный рак кишечника, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, рак матки, вагинальный рак или опухоль Вильмса.

Заболевания, которые могут быть вылечены с применением соединений Формулы (I), также включают MYC-зависимые виды рака, причем рак связан с по меньшей мере одной экспрессией РНК тус или экспрессией белка MYC. Пациент может быть идентифицирован для такого лечения с помощью определения экспрессии РНК тус или экспрессии белка MYC в раковой ткани или клетках.

Заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), также включают незлокачественные пролиферативные расстройства. Примеры пролиферативных расстройств, которые могут быть вылечены, включают, но без ограничения ими, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли костей, мозга и опухоли позвоночника, опухоли века и орбитальные опухоли, гранулема, липому, менингиомы, множественную эндокринную неоплазию, носовые полипы, опухоли гипофиза, пролактиному, доброкачественную внутричерепную гипертензию, себорейный кератоз, полипы желудка, узловой зоб, кистозные новообразования поджелудочной железы, гемангиомы, узелки на голосовых связках, полипы и кисты, болезнь Кастанеллы, хроническую пилонидальную болезнь, дерматофиброму, волосяная киста, пиогенная гранулема и синдром юношеского полипоза.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), также включают хронические аутоиммунные и воспалительные состояния. Примеры аутоиммунных и воспалительных состояний, которые могут быть вылечены, включают острое, сверхострое или хроническое отторжение трансплантированных органов, острую подагру, острые воспалительные реакции (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемию/реперфузионное повреждение), болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, аллергический ринит, аллергию, алопецию, болезнь Альцгеймера, аппендицит, атеросклероз, астму, остеоартрит, ювенильный артрит, псориатический артрит, ревматоидный артрит, атопический дерматит, аутоиммунную алопецию, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, аутоиммунный гипопитуитаризм, аутоиммунное полигландулярное заболевание, болезнь Бехчета, буллезные заболевания кожи, холецистит, хроническую идиопатическую

тромбоцитопеническую пурпуру, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), цирроз печени, дегенеративное заболевание суставов, депрессию, дерматит, дерматомиозит, экзему, энтерит, энцефалит, гастритный гломерулонефрит, гигантоклеточный артериит, синдром Гудпасчера, синдром Гийена-Барре, гингивит, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, гепатит, гипофизит, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), воспалительное заболевание таза, синдром раздраженного кишечника, болезнь Кавасаки, ЛПС-индуцированный эндотоксический шок, менингит, рассеянный склероз, миокардит, миастению, грибовидный микоз, миозит, нефрит, остеомиелит, панкреатит, болезнь Паркинсона, перикардит, пернициозную анемию, пневмонию, первичный билиарный склерозирующий холангит, узелковый полиартерит, псориаз, ретинит, склерит, склераденит, склеродермию, синусит, болезнь Шегрена, сепсис, септический шок, солнечный ожог, системную красную волчанку, отторжение ткани трансплантата, тиреоидит, сахарный диабет I типа, синдром Такаясу, уретрит, увеит, васкулит, васкулит, включающий гигантоклеточный артериит, васкулит с поражением органов, такой как гломерулонефрит, витилиго, гранулематоз Вальденстрема и макроглобулинемию Вегенера.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), также включают заболевания и состояния, которые вовлекают воспалительные реакции к инфекциям с бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, такие как сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксикоз, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром мультиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, РДСВ (синдром расстройства дыхания у взрослых), острую почечную недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, послеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия, господа, ССВО, связанные с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес и коронавирус.

Болезни, для которых показаны соединения Формулы (I), также включают заболевания, связанные с синдромом системного воспалительного ответа, такие как сепсис, ожоги, панкреатит, обширная травма, кровоизлияние и ишемия. Соединение Формулы (I) может быть введено для того, чтобы уменьшить частоту возникновения: ССВО, начала шока, синдрома мультиорганной дисфункции, который включает начало острого повреждения легких, РДСВ, острую травму почек, печени, сердца и желудочно-кишечного тракта и летальность. Например, соединения по изобретению могут быть

введены перед хирургическими или другими процедурами, связанными с высоким риском сепсиса, кровотечения, обширного повреждения тканей, ССВО или СМОД (синдром мультиорганной дисфункции).

Другие заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), включают вирусные инфекции. Примеры вирусных инфекций, которые могут быть вылечены, включают вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, аденовирус, поксвирус и другие ДНК вирусы на основе эписом. Поэтому соединения могут быть применены для лечения заболеваний и состояний, таких как инфекции и реактивации простого герпеса, герпесы губ, инфекции и реактивации опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека, неоплазия шейки матки, аденовирусные инфекции, в том числе острое респираторное заболевание и поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа, натуральная оспа и вирус африканской лихорадки свиней. В одном конкретном варианте реализации соединения Формулы (I) показаны для лечения вирусных инфекций папилломы человека кожи или эпителия шейки матки.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений Формулы (I), также включают остояния, которые связаны с ишемически-реперфузионным повреждением. Примеры подобных состояний включают, но без ограничения ими, состояния, такие как инфаркт миокарда, цереброваскулярную ишемию (инсульт), острые коронарные синдромы, почечное реперфузионное повреждение, трансплантацию органов, шунтирование коронарной артерии, процедуры в условиях искусственного кровообращения и эмболию легкого, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или периферической конечностей.

Соединения Формулы (I) также применимы при лечении расстройств липидного обмена *via* регулирования АРО-А1, таких как гиперхолестеринемия, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

Соединения Формулы (I) также могут быть применены для лечения фиброзных состояний, таких как идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, послеоперационная стриктура, келоидное образование, склеродермия и фиброз сердца.

Соединения Формулы (I) также могут быть применены для лечения офтальмологических признаков, таких как сухость глаз.

Как применяют в данном документе, термин "приведение в контакт" соответствует объединению вместе указанных функциональных групп в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "приведение в контакт" белка БЭТ с соединением по изобретению

включает введение соединения по данному изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему белок БЭТ, таким же образом, как, например, вводят соединение по изобретению в образец, который содержит клеточный или очищенный препарат, содержащий белок БЭТ.

Как применяют в данном документе, термин "индивидуум" или "пациент", применяемые взаимозаменяемо, соответствуют любому животному, в том числе млекопитающим, предпочтительно, мыши, крысе, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свинье, крупному рогатому скоту, овце, лошадям или приматам и, наиболее предпочтительно, людям.

Как применяют в данном документе, фраза "терапевтически эффективное количество" соответствует количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающему биологический или медицинский ответ, которое обнаруживается в ткани, системе, животном, у индивидууму или человека исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

Как применяют в данном документе, термин "лечить" или "лечение" соответствует одному или более (1) предотвращению заболевания; например, предотвращению заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или свидетельствует о патологии или симптоматике заболевания; (2) ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или свидетельствует о патологии или симптоматике заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* угнетая дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и (3) уменьшению интенсивности заболевания; например, уменьшению интенсивности заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* купирование патологии и/или симптоматики), такую как уменьшение тяжести заболевания.

Комбинированные способы лечения

Соединения Формулы (I) могут быть применены в комбинированных способах лечения, при условии, что соединение по изобретению вводят в сочетании с другим лечением, таким как введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Дополнительные терапевтические средства, как правило, представляют собой обычно применяемые для лечения конкретного состояния, которое подлежит лечению. Дополнительные терапевтические средства могут содержать, *например*, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды,

иммунодепрессанты, а также ингибиторы Vcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK и JAK-киназы для лечение связанных с белками БЭТ заболеваний, расстройств или состояний. Одно или более дополнительных фармацевтических средств могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения Формулы (I) могут быть применены в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистоновых деацетилаз включают, *например*, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний, соединения по изобретению могут быть применены в комбинации с химиотерапевтическими средствами, или другими антипролиферативными средствами. Соединения по изобретению также могут быть применены в комбинации с лекарственной терапией, такой как операция или лучевая терапия, *например*, гамма-излучение, ралиотерапия пучком нейтронов, ралиотерапия пучком электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любые из: абареликса, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азацитидина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомби, бортезомиба, бусульфана внутривенно, бусульфана орально, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, дальтепарина натрия, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифлитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолон пропионата, экулизумаба, эпирубицина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозид фосфат, этопозид, эксместана, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамицина, госерелина ацетата, гистрелина ацетата, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба мезилата, интерферона альфа 2а, иринотекана, лапатиниба дитозилата, леналидомида, летрозолола, лейковорина, леупролида ацетата, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мегестрола ацетата, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомицина С, митотана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, панитумумаба, пэгаспаргазы, пэгфилграстима, пеметрекседа динатрия, пентостатина, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрин, расбуриказы, ритуксимаба,

руксолитиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозиды, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, топотекана, торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урамустина, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, вориноста и золедроната.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний, соединения формулы (I) могут быть применены в комбинации с руксолитинибом.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение Формулы (I) может быть введено в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флюоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение Формулы (I) может быть введено в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолон ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение Формулы (I) может быть введено в комбинации с одним или более дополнительными средствами, выбранными из Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевимелина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метил-оксолан-2-карбамила, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог ресолвина, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетра натрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorgreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения Формулы (I) могут быть введены в комбинации с одним или более средствами, выбранными из антибиотических, противовирусных, противогрибковых, обезболивающих,

противовоспалительных средств, в том числе стероидных и нестероидных противовоспалительных средств и противоаллергических средств. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovafлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; хромолин; лодоксамида; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или антибиотик группы азалидов.

Другие примеры средств, с одним или более из которых соединение Формулы (I) также может быть объединено, включают: лечение в случае болезни Альцгеймера, такое как донепезил и ривастигмин; лечение в случае болезни Паркинсона, такое как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; средство для лечения рассеянного склероза (РС), такое как бета-интерферон (*например*, Avonex® и Rebif®), ацетат латирамера и митоксантрон; лечение в случае астмы, такое как албутерол и монтелукаст; средство для лечения шизофрении, такое как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительное средство, такое как кортикостероид, такой как дексаметазон или преднизолон, TNF-блокатор, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующее средство, в том числе иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолята мофетил, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор MAO (моноаминоксидаза), интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионного канала, рилузол или средство против болезни Паркинсона; средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такое как бета-блокатор, ингибитор ACE (ангиотензинпревращающий фермент), диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; средство для лечения заболеваний печени, такое как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусное средство; средство для лечения расстройств крови, такое как кортикостероид, противолейкемическое средство или фактор роста; или средство для лечения иммунологических недостаточностей, таких как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по изобретению могут

быть применены в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из: ингибиторов Янус-киназы (например, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, CYT387, GLPG0634, лестауртиниба, пакритиниба, TG101348), ингибиторов Рim-киназы, ингибиторов PI3-киназы (в том числе PI3K-дельта селективных ингибиторов и ингибиторов PI3K широкого спектра действия), ингибиторов MEK, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов b-RAF, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), HDAC-ингибиторов (например, панобиностата, вориностата), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, дексаметазона, мелфалана и иммуномодуляторов, таких как ленолидомид и помалидомид. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор Янус-киназы является селективным по отношению к JAK1. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор Янус-киназы является селективным по отношению к JAK1 и JAK2.

IV. Состав, лекарственные формы и введение

При применении в качестве фармацевтических средств, соединения Формулы (I) могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в фармацевтической области техники, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, является ли необходимое лечение местным или системным, и от площади, которая подлежит обработке. Введение может быть наружным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальный, вагинальный и ректальный отпуск), ингаляционным (*например*, с помощью вдыхания или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью распылителя; внутритрахеальным или интраназальным), оральным или парентеральным. Парентеральное введение включают внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное или инъекцию, или инфузию; или внутривнутричерепное, *например*, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме единичной болюсной дозы, или может быть осуществлено, например, путем непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, аэрозоли, растворы и порошки. Обычные фармацевтические носители на водной, порошковой или масляной основах, загустители и тому подобное могут быть необходимыми или желательными.

Изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат, в качестве активного ингредиента, соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми

носителями (вспомогательными средствами). В некоторых вариантах реализации изобретения композиция является подходящей для наружного применения. При изготовлении композиций по изобретению, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным средством, разбавляют вспомогательным средством или заключают в подобный носитель, в форме, например, капсулы, саше, в бумагу или другой контейнер. При условии, что вспомогательное средство служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитория, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

При получении композиции, активное соединение может быть измельчено для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является, по существу, нерастворимым, оно может быть измельчено до размера частиц менее чем 200 меш. Если активное соединение является, по существу, растворимым в воде, размер частиц может регулироваться путем измельчения для обеспечения, по существу, равномерного распределения в композиции, *например*, около 40 меш.

Соединения по изобретению может быть измельчено с применением известных процедур помола, таких как влажный размол с получением размера частиц, подходящих для формирования таблеток и для других типов препаратов. Мелкодисперсные (в форме наночастиц) препараты соединений по изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, *например*, смотри международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных средств включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акацию аравийскую, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного

ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в стандартной лекарственной форме, при этом каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. Термин "стандартные лекарственные формы" соответствует физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировки для человека и других млекопитающих, причем каждая стандартная лекарственная форма содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным средством.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по изобретению содержат от около 5 мг до около 50 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанное реализует соединения или композиции, которые содержат от около 5 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 25 мг, от около 25 мг до около 30 мг, от около 30 мг до около 35 мг, от около 35 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 45 мг или от около 45 мг до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по изобретению содержат от около 50 мг до около 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанное реализует соединения или композиции, которые содержат от около 50 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 350 мг до около 400 мг или от около 450 мг до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по изобретению содержат от около 500 мг до около 1000 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанное реализует соединения или композиции, которые содержат от около 500 мг до около 550 мг, от около 550 мг до около 600 мг, от около 600 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 700 мг, от около 700 мг до около 750 мг, от около 750 мг до около 800 мг, от около 800 мг до около 850 мг, от около 850 мг до около 900 мг, от около 900 мг до около 950 мг или от около 950 мг до около 1000 мг активного ингредиента.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, однако, что фактически вводимое количество соединения обычно будет определяться

лечащим врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, в том числе состоянием, подлежащим лечению, выбранным способом введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, массой и реакцией индивидуального пациента, тяжестью симптомов у пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным средством для образования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, которая содержит однородную смесь соединения по данному изобретению. При ссылке на указанные композиции до придания им лекарственной формы как гомогенные, активный ингредиент обычно рассредоточен равномерно по всей композиции таким образом, что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Указанную твердую композицию до придания ей лекарственной формы затем разделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, которые содержат от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты или составлены иным способом, для того чтобы обеспечить лекарственную форму, получая преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний компонент дозировка, причем последний имеет форму оболочки над первым. Оба компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для того, чтобы противостоять разрушению в желудке и позволить внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или задержаться при высвобождении. Для таких кишечных слоев или покрытий может быть применено множество материалов, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции по данному изобретению могут быть включены для введения перорально или с помощью инъекции, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические наполнители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие

фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, как описано *выше*. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции вводят через ротовой или носовой дыхательный путь для местного или системного эффекта. Композиции могут быть распылены с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к тампону лицевой маски или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка могут быть введены перорально или интраназально из устройств, которые доставляют композиции соответствующим способом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, простого алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителей кремов могут быть основаны на воде в комбинации с глицерином и одним или более других компонентов, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с применением изопропилового спирта и воды, соответственно, в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения, составы для наружного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 масс. % соединения по изобретению. Составы для наружного применения может быть соответствующим образом упакованы в тубах, например, 100 г, которые являются необязательно связанными с инструкциями для лечения отдельного симптома, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет меняться в зависимости от того, что вводят, от цели введения, такой как профилактика или лечение, состояния пациента, способа введения и тому подобного. При терапевтических применениях, композиции могут быть введены пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения, или по меньшей мере для того, чтобы частично остановить симптомы заболевания и его осложнения. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, состояния, которое лечат, а также решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса, общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических

композиций, описанных выше. Указанные композиции могут быть стерилизованы с помощью способов обычной стерилизации или могут подвергаться стерилизующему фильтрованию. Водные растворы могут быть упакованы для применения без изменений, или лиофилизированы, лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. рН препаратов с соединением обычно составляет между 3 и 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеописанных вспомогательных средств, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, при котором осуществляют лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (*например*, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения по изобретению могут быть предложены в водном буферном физиологическом растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз представляют собой от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляют от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общего состояние здоровья конкретного пациента, относительной биологической эффективности выбранного соединения, состава вспомогательного средства и его пути введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных от *in vitro* тест-систем или тест-систем животной модели.

Композиции по изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических средств, таких как химиотерапевтическое средство, стероид, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых приведены выше.

V. Меченые соединения и способы анализа

В другом аспекте данное описание предлагает меченые соединения Формулы (I) (радиоизотопно-меченые, люминесцентно-меченые и т.д.), которые могут быть применимы не только в способах формирования изображения, но также и в анализах, и *in vitro*, и *in vivo*, с целью локализации и количественного анализа белков БЭТ в образцах тканей, в том числе человека, и для идентификации лигандов белка БЭТ путем подавления

связывания меченого соединения. Соответственно, описание предлагает анализы белков БЭТ, которые содержат подобные меченые соединения.

"Изотопно" или "радиоизотопно-меченое" соединение представляет собой соединение по изобретению, где один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим массовое число или атомную массу, отличную от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (*m.e.* природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению включают, но не ограничиваясь ими, ^3H (также описываемый как Т в случае трития), ^{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 и ^{131}I . Радионуклид, который содержится в данных радиоизотопно-меченых соединениях, будет зависеть от конкретного применения этого радиоизотопно-меченого соединения. Например, в случае *in vitro* мечения белка БЭТ и конкурентных анализов, соединения, которые содержат ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S , как правило, будут наиболее применимыми. В случае применений для формирования изображения с помощью радиоизотопа, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br , как правило, будут наиболее применимыми.

Следует понимать, что "радиоизотопно-меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . В некоторых вариантах реализации изобретения соединение содержит 1, 2 или 3 атома дейтерия. Синтетические способы для включения радиоизотопов в органические соединения известны в данной области техники.

Данное изобретение могут дополнительно включать синтетические способы для включения радиоизотопов в соединения по изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения известны в данной области техники, а специалист в данной области техники легко определит способы, применимые в случае соединений по изобретению.

Меченое соединение по изобретению может быть применено в скрининговом исследовании для идентифицирования/исследования соединений. Например, только что синтезированное или идентифицированное соединение (*m.e.* исследуемое соединение), которое является меченым, можно оценивать по его способности связывать белок БЭТ путем мониторинга изменения его концентрации при приведении в контакт с белком БЭТ, посредством отслеживания метки. Например, исследуемое соединение (меченое) может быть оценено по его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком БЭТ (*m.e.* стандартное соединение). Соответственно,

способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением в связывании с белком БЭТ прямо коррелируется с его аффинностью связывания. И наоборот, в каких-то других скрининговых исследованиях стандартное соединение является меченым, а исследуемые соединения являются немечеными. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения контролировали для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением, и, таким образом, устанавливают относительную аффинность связывания исследуемого соединения.

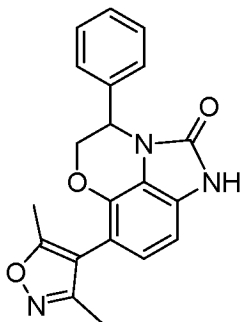
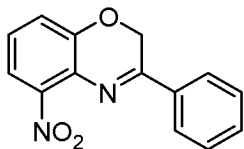
VI. Наборы

Данное изобретение также включают фармацевтические наборы, применимые, например, при лечении или профилактики связанных с белками БЭТ заболеваний или расстройств, таких как рак, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или любого из его вариантов реализации. Подобные наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или более различных традиционных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительными контейнерами и т.д., как будет вполне очевидно специалисту в данной области техники. Инструкции, либо в виде вставок, либо в качестве меток, указывают количество компонентов, которые должны быть введены, указания для введения и/или указания для смешивания компонентов могут также быть включены в набор.

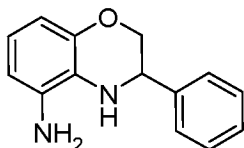
Изобретение далее будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области техники легко определит различные некритические параметры, которые могут быть изменены или модифицированы, для того, чтобы получить, по существу, те же результаты. Соединения Примеров, как было обнаружено, являются ингибиторами одного или более белков БЭТ, как описано ниже.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-онЭтап 1. 5-Нитро-3-фенил-2*H*-1,4-бензоксазин

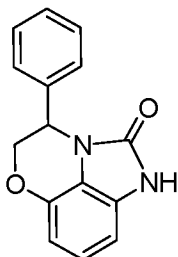
2-Бромацетофенон (3,9 г, 19 ммоль) [Aldrich, кат. № 115835] добавляли по частям к перемешиваемой суспензии 2-амино-3-нитрофенола (2,5 г, 16 ммоль) [Aldrich, кат. № 297003] и K_2CO_3 (3,4 г, 24 ммоль) в MeCN (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ/МС. После перемешивания в течение 3 ч реакцию завершали, затем добавляли EtOAc и отфильтровывали раствор для удаления твердых частиц, а органический слой промывали водой, 1 N HCl, соляным раствором, высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали для получения 5-нитро-3-фенил-2*H*-1,4-бензоксазина в виде темного масла (4,1 г, 100%). ЖХМС расщ. для $C_{14}H_{11}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 255,3$; найдено: 255,1.

Этап 2. 3-Фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-5-амин

Масло 5-нитро-3-фенил-2*H*-1,4-бензоксазина помещали в MeOH (50 мл) в шейкер Парра, дезоксигенировали азотом, добавляли катализатор 10% Pd на углероде (0,25 г), реакционный сосуд загружали до 55 фунт/кв. дюйм водородом и встряхивали. Спустя 2 ч реакцию завершали с помощью ЖХ/МС. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления катализатора и концентрировали при пониженном давлении для получения 3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-5-амин в виде темного масла. (3,5 г, 97%). ЖХМС расщ. для $C_{14}H_{15}N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 227,1$; найдено: 227,1. ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ

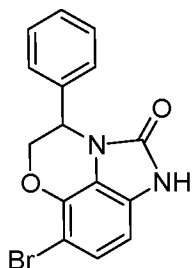
7,44 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,37 (дд, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,35 (дд, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,21 (дд, $J = 7,8$, 1,0 Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,44 (дд, $J = 4,9$, 2,6 Гц, 1H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 3,87 (дд, $J = 10,4$, 7,7 Гц, 1H).

Этап 3. 4-Фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



3-Фенил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-5-амин (0,95 г, 4,2 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и DIPEA (1,5 мл, 8,4 ммоль) при комнатной температуре (комнатная температура). *N,N*-Карбонилдиимидазол (0,82 г, 5,0 ммоль) добавляли по частям за 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч и позволяли остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли EtOAc, а затем смесь промывали водой, водным бикарбонатом натрия и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта в виде темного масла. Масло растирали с этиловым эфиром для получения осадка. Твердые частицы растирали дважды с этиловым эфиром, а затем собирали твердые частицы и высушивали воздухом для получения 4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде коричневого твердого вещества (0,51 г, 48%). ЖХМС расщ. для C₁₅H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺: $m/z = 253,1$; найдено: 253,1. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,88 (с, 1H), 7,39 – 7,22 (м, 3H), 7,15 – 7,04 (м, 2H), 6,88 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,54 (дд, $J = 11,6$, 2,2 Гц, 1H), 4,37 (дд, $J = 11,6$, 3,0 Гц, 1H).

Этап 4. 7-Бром-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Смесь 4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (400 мг, 2 ммоль) и *N*-бромсукцинимид (310 мг, 1,7 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционной смеси позволяли остыть и концентрировали для удаления AcOH. Осадок помещали в EtOAc и промывали водным насыщенным NaHCO₃, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния,

отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на системе элюирования Biotage с градиентом гексан: EtOAc (0-40%) для получения 7-бром-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде янтарного масла (0,30 г, 60%). ЖХМС расщ. для $C_{15}H_{12}BrN_2O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 331,1, 333,1$; найдено: 331,0, 333,0. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 7,42 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,09 (м, 3H), 6,70 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,46 (дд, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 11,6, 2,4$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J = 11,6, 3,1$ Гц, 1H).

Этап 5. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

7-Бром-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (200 мг, 0,6 ммоль) и 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (160 мг, 0,72 ммоль) [Aldrich, кат. № 643882] растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и карбонате калия (200 мг, 1 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом и добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с DCM (1:1) (20 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом и нагревали при 100°C. После нагревания в течение 2 ч реакцию завершали с помощью ЖХМС. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, добавляли EtOAc, а смесь промывали водой, соляным раствором, затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (0,10 г, 50%). ЖХМС расщ. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 348,1$; найдено: 348,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆) 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).

Пример 1А

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Энантиомер 1)

Пример 1В

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Энантиомер 2)

Энантиомеры разделяли из рацемического 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она из Примера 1, Этап 5 с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке с применением колонки Phenomenex Lux Cellulose-4, 5

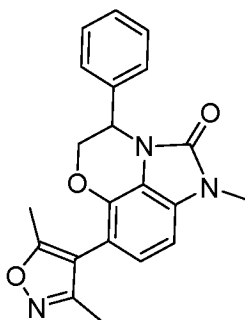
микрон, 21,2 x 250 мм, элюируя с 30% этанолом в гексанах со скоростью потока в 18 мл/мин, загружая приibl. 36 мг за инъекцию с УФ, детектирование при 220 нм для получения пика 1 при: 14,32 мин и пика 2 при: 18,89 мин.

Энантиомер 1: Пик 1: Пример 1А (более активный энантиомер), ЖХМС расщ. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 348,1$; найдено: 348,1. ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) 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).

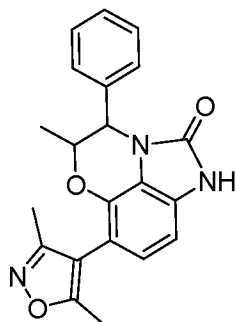
Энантиомер 1: Пик 2: Пример 1В (менее активный энантиомер), ЖХМС расщ. для $C_{20}H_{18}N_3O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 348,1$; найдено: 348,1. ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 7,38 – 7,24 (м, 3H), 7,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,57 (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).

Пример 2

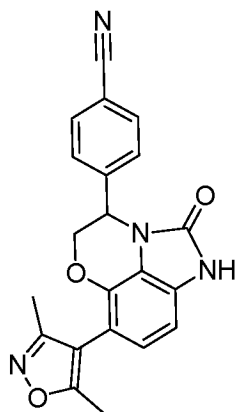
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Гидрид натрия в минеральном масле 60% (3,2 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (0,040 г, 0,10 ммоль) из Примера 1, Этап 5 в ДМФА (3 мл) охлаждали на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли йодистый метил (8 мкл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и завершали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде получаемого твердого вещества (0,015 г, 37%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 362,1$; найдено: 362,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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).

Пример 3**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-фенилпропан-1-она [Alfa Aesar, кат. № A10661] на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,015 г, 37%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 362,1$; найдено: 362,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆) 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).

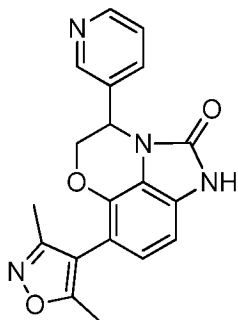
Пример 4**4-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]бензонитрил**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 4-(2-бромацетил)бензонитрила [Aldrich, кат. № 539392] на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,021 г, 52%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{17}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 373,1$; найдено: 373,2. ЯМР ¹H (500

МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Пример 5

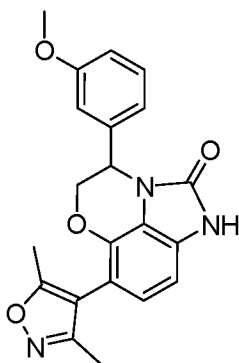
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(пиридин-3-ил)этанона [Oakwood, кат. № 005885] на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения соли TFA указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,010 г, 25%). ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 349,1; найдено: 349,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆ + 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).

Пример 6

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(3-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

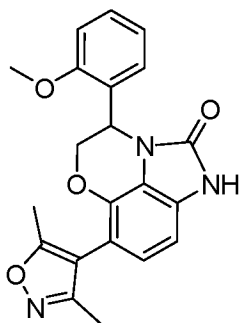


Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона [Aldrich, кат. № 115673] на Этапе 1 и с применением дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия в качестве катализатора на Этапе 5. Продукт

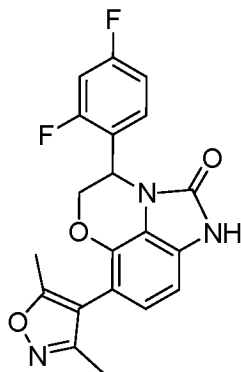
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,015 г, 37%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 378,1$; найдено: 378,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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).

Пример 7

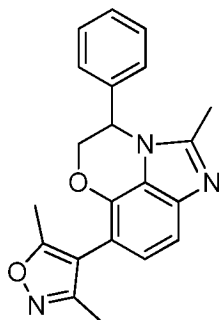
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(2-метоксифенил)этанона [Aldrich, кат. № 100854] на Этапе 1 и с применением дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия в качестве катализатора на Этапе 5. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,010 г, 25%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 378,1$; найдено: 378,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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).

Пример 8**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этанона [Aldrich, кат. № 595152] на Этапе 1 и с применением дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия в качестве катализатора на Этапе 5. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,018 г, 45%). ЖХМС расщ. для C₂₀H₁₆F₂N₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 384,1; найдено: 384,1. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

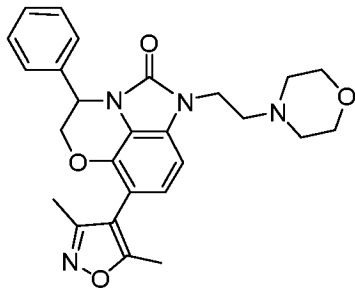
Пример 9**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 1,1,1-триметоксиэтана [Aldrich, кат. № 237876] на Этапе 3. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения соли TFA указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,003 г, 7%). ЖХМС расщ. для C₂₁H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 346,1; найдено: 346,2. ЯМР ¹H (500 МГц,

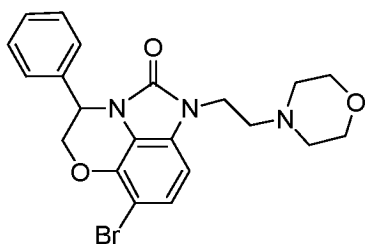
ДМСО-*d*₆) δ 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,72 (дд, *J* = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, *J* = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Пример 10

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Этап 1. 7-Бром-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



К 0°С смеси 7-бром-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (0,065 г, 0,20 ммоль) из Примера 1, этап 4, и гидрохлорида 4-(2-хлорэтил)морфолина (0,12 г, 0,63 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NaN в минеральном масле (0,048 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение недели. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха для получения оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХМС (колонка C18, элюируя с градиентом MeCN/H₂O содержит 0,15% NH₄OH при 5 мл/мин) и давала белое твердое вещество (7,7 мг, 9% выхода). 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). ЖХМС расщ. для C₂₆H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = ; найдено: 444,1, 446,1.

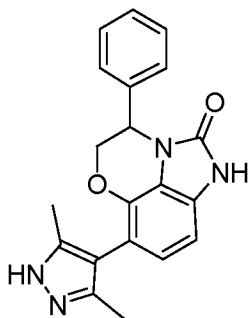
Этап 2. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Дезоксигенированный раствор 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(2-морфолин-4-илэтил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (7,0 мг, 0,015 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (4,6 мг, 0,021 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-

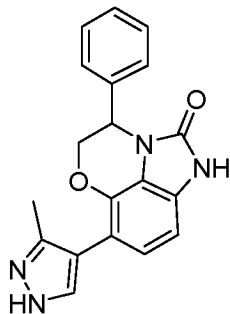
аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,0017 г, 0,0022 ммоль) и фосфата калия (0,013 г, 0,061 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) и воде (0,08 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли дополнительные реагенты (3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (4,6 мг), фосфат калия (12 мг) и катализатор (2,7 мг)). Смесь раствора дезоксигенировали, а затем кипятят в течение 2,3 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали соляным раствором, а затем концентрировали для получения бледно-оранжевого стекла/масла (22 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХМС (колонка C18, элюируя с градиентом MeCN/H₂O, содержащая 0,15% NH₄OH при 5 мл/мин) и давала указанное в названии соединение в виде белого твердого вещества (7,6 мг, 95% выхода). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆): 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). ЖХМС расщ. для C₂₁H₂₃BrN₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 460,2; найдено: 460,2.

Пример 11

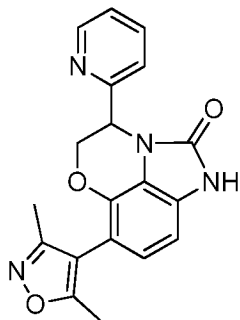
7-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением добавляемого 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола [Aldrich, кат. № 636010] на Этапе 5. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,018 г, 45%). ЖХМС расщ. для C₂₀H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 347,1; найдено: 347,2.

Пример 12**7-(3-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением добавляемого 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола [Aldrich, кат. № 706078] на Этапе 5. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,018 г, 45%). ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₇N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 333,1; найдено: 333,2.

Пример 13**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он**

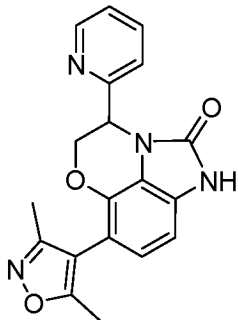
Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(пиридин-2-ил)этанона HBr [Maybridge CC04005DA] на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения соли TFA указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,015 г, 30%). ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 349,1; найдено: 349,1. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Пример 14

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Энантиомер 1)

Пример 15

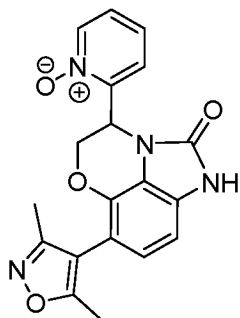
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Энантиомер 2)



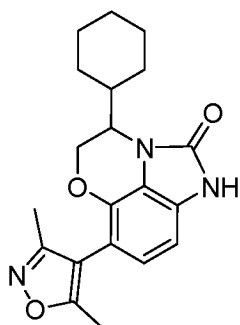
Энантиомеры получали из рацемического 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она из Примера 13, с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке с применением колонки Phenomenex Lux Cellulose-C4, 5 микрон, 21,2 x 250 мм, элюируя с 60% этанола в гексанах со скоростью потока в 18 мл/мин, загружая прилбл.36 мг за инъекцию с УФ (220 нм) детектированием для получения пика 1 при: 7,51 мин и пика 2 при: 12,92 мин.

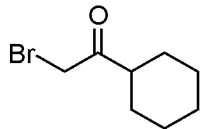
Энантиомер 2. Пик 1: Пример 15. ЖХМС расщ. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 349,1; найдено: 349,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, 1H), 7,32 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 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). Указанный энантиомер, как полагают, имеет S конфигурацию, на основе данных рентгеноструктурной кристаллографии.

Энантиомер 1. Пик 2: Пример 14. ЖХМС расщ. для $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 349,1; найдено: 349,1. ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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).

Пример 16**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-оксидопиридин-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он**

Метилтриоксорений(VII) (2 мг, 0,008 ммоль) добавляли к раствору 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (20 мг, 0,06 ммоль) из Примера 15 в тетрагидрофуране (2 мл) при комнатной температуре, а затем добавляли 3,0 М пероксид водорода в воде (0,04 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 20 мин, позволяли остыть и разбавляли водой и EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,007 г, 30%). ЖХМС рассч. для C₁₉H₁₇N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 365,1; найдено: 365,1. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6) 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).

Пример 17**4-Циклогексил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он**

Этап 1. 2-Бром-1-циклогексилэтанон

Циклогексилметилкетон (0,30 мл, 2,4 ммоль) [Alfa Aesar кат. № L05501] растворяли в метаноле (3,0 мл, 74 ммоль), охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям бром (0,38 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли воду (3,0 мл), а реакционная смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc:гексан (3:1). Объединенный органический слой промывали водным насыщенным карбонатом калия, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения 2-бром-1-циклогексилэтанона в виде прозрачного масла (0,49 г, 100%). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 3,96 (с, 2H), 2,86 – 2,55 (м, 1H), 2,24 – 1,08 (м, 10H).

Этап 2.

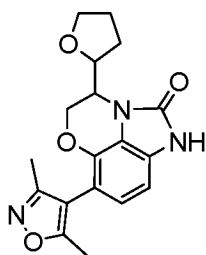
Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-циклогексилэтанона с Этапа 1 выше. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,010 г, 30%). ЖХМС рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 354,1$; найдено: 354,2. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Пример 18А

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 1)

Пример 18В

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 2)



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично

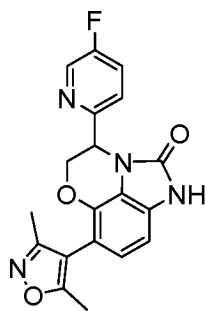
Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(фуран-2-ил)этанона на Этапе 1 и восстанавливали фуран до тетрагидрофурана на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH2, для получения указанного в названии соединения в виде двух отдельных диастереомеров.

Диастереоизомер 1. Пик 1. Пример 18А. Твердый осадок. ЖХМС расщ. для $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 342,1$; найдено: 342,1.

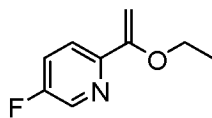
Диастереоизомер 2. Пик 2. Пример 18В. Твердый осадок. ЖХМС расщ. для $C_{18}H_{20}N_3O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 342,1$; найдено: 342,1.

Пример 19

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(5-фторпиридин-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

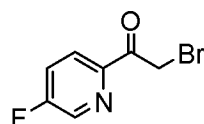


Этап 1. 2-(1-Этоксивинил)-5-фторпиридин



Смесь 2-бром-5-фторпиридина (200 мг, 1 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (500 мг, 1 ммоль), йодида меди(I) (20 мг, 0,1 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (50 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (5 мл) нагревали до 80°C в течение 30 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc, промывали 5% NH₄OH, соляным раствором, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного масла. Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:EtOAc (0-30%) для получения 2-(1-этоксивинил)-5-фторпиридина в виде прозрачного масла (0,2 г, 90%). ЖХМС расщ. для $C_9H_{11}FNO$ (M+H)⁺: $m/z = 168,1$; найдено: 168,2.

Этап 2. 2-Бром-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанон



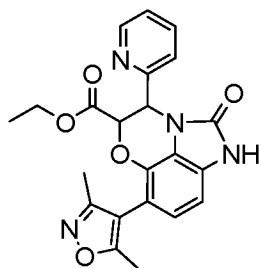
N-Бромсукцинимид (200 мг, 1 ммоль) добавляли к смеси 2-(1-этоксивинил)-5-фторпиридина (200 мг, 1 ммоль) в ТГФ (6 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, разбавляли с помощью EtOAc и промывали соляным раствором. Объединенный органический слой высушивали с помощью MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали для получения 2-бром-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанона в виде прозрачного масла, которое применяют на следующем этапе.

Этап 3. *7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(5-фторпиридин-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он*

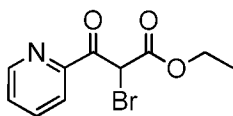
Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанона выше, на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH2, для получения указанного в названии соединения в виде твердого осадка. ЖХМС рассч. для C₁₉H₁₆FN₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 367,1; найдено: 367,1.

Пример 20

Этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат



Этап 1. Гидробромид этил-2-бром-3-оксо-3-пиридин-2-илпропаноата



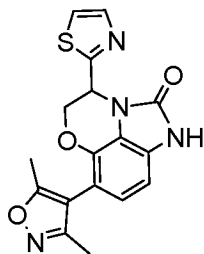
Бром (0,83 г, 5,2 ммоль) в хлороформе (2 мл) медленно добавляли к раствору этил-3-оксо-3-пиридин-2-илпропаноата (1,0 г, 5,2 ммоль) и хлороформа (25,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении для получения соли гидробромид 1-этил-2-бром-3-оксо-3-пиридин-2-илпропаноата в виде янтарного масла (1,8 г, 100%). ЖХМС рассч. для C₁₀H₁₁BrNO₃ (M+H)⁺: *m/z* = 272,0, 274,0; найдено: 272,0, 274,0.

Этап 2. Этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат

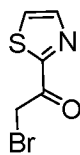
Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-3-оксо-3-пиридин-2-илпропаноата выше, на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10, для получения смеси двух диастереоизомеров указанного в названии соединения в виде твердого осадка. ЖХМС расщ. для C₂₂H₂₁N₄O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 421,1; найдено: 421,1.

Пример 21

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-тиазол-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



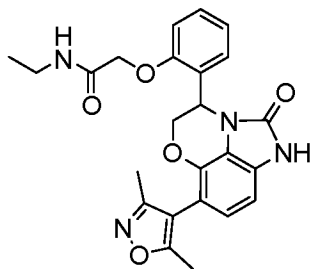
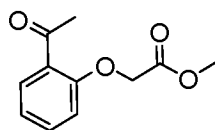
Этап 1. 2-Бром-1-(1,3-тиазол-2-ил)этанон



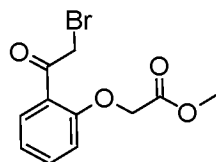
Бром (70 мкл, 1 ммоль) добавляли к смеси 1-(1,3-тиазол-2-ил)этанона (200 мг, 2 ммоль) в AcOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(1,3-тиазол-2-ил)этанона в виде масла (100%), применяемого в качестве сырья.

Этап 2. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-тиазол-2-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 1, но с применением 2-бром-1-(1,3-тиазол-2-ил)этанона выше, на Этапе 1. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2, для получения указанного в названии соединения в виде твердого осадка. ЖХМС расщ. для C₁₇H₁₅N₄O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 355,1; найдено: 355,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆) 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).

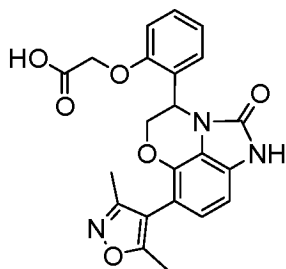
Пример 22**2-{2-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}-N-этилацетамид***Этап 1. Метил-(2-ацетилфенокси)ацетат*

1-(2-Гидроксифенил)этанон (1,0 г, 7,3 ммоль) и метилбромацетат (0,70 мл, 7,3 ммоль) объединяли в ацетоне (20,0 мл) с карбонатом калия (2,0 г, 15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, разбавляли с помощью EtOAc и отфильтровывали для удаления твердых частиц. Органический слой концентрировали для получения указанного в подзаголовке соединения в виде прозрачного масла (1,5 г, 100%). ЖХМС рассч. для $C_{11}H_{13}O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 209,1$; найдено: 209,1.

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

Бром (1,2 г, 7,2 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавляли по каплям к раствору метил(2-ацетилфенокси)ацетата (1,5 г, 7,2 ммоль) в хлороформе (45 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли с помощью EtOAc и промывали бикарбонатом натрия, водой, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения указанного в подзаголовке соединения в виде масла, которое затвердевает (2,1 г, 100%). ЖХМС рассч. для $C_{11}H_{12}BrO_4$ (M+H)⁺: $m/z = 287,0, 289,0$; найдено: 287,0, 289,0.

Этап 3. *2-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}уксусная кислота*



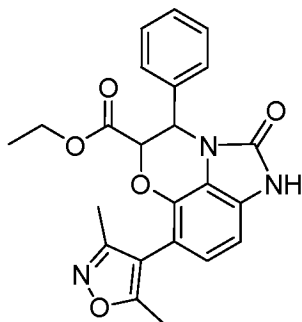
Промежуточное соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 1, но с применением метил[2-(бромацетил)фенокси]ацетата выше, на Этапе 1 и был обнаружен сложный эфир для омыления на Этапе 5 для получения указанного в подзаголовке соединения в виде твердого осадка. ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{20}N_3O_6$ (M+H)⁺: $m/z = 422,1$; найдено: 422,1.

Этап 4. *2-{2-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}-N-этилацетамид*

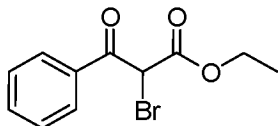
Смесь {2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}уксусной кислоты (0,03 г, 0,07 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) с DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) и HATU (0,027 г, 0,071 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли этиламин (0,0064 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и очищали продукт без обработки с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения указанного в названии соединения в виде белесоватого аморфного твердого вещества. ЖХМС расщ. для $C_{24}H_{25}N_4O_5$ (M+H)⁺: $m/z = 449,1$; найдено: 449,2.

Пример 23

Этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат



Этап 1. Этил-2-бром-3-оксо-3-фенилпропаноат



Этил-бензоилацетат (0,27 мл, 1,6 ммоль) [Fluka кат. № 12990] растворяли в диметилсульфоксиде (5,0 мл) при комнатной температуре и добавляли по частям *N*-бромсукцинимид (0,30 г, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, добавляли EtOAc и промывали водой, водным насыщенным бикарбонатом натрия, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения этил-2-бром-3-оксо-3-фенилпропаноата (0,40 г, 95%) в виде масла (%). ЖХМС рассч. для $C_{11}H_{12}BrO_3$ (M+H)⁺: $m/z = 271,0, 273,0$; найдено: 271,0, 273,0.

Этап 2. Этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат

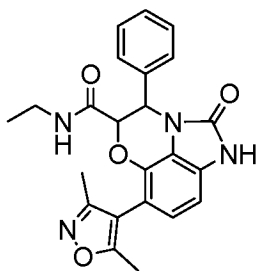
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 1, но с применением этил-2-бром-3-оксо-3-фенилпропаноата Этапа 1 выше. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения смеси диастереоизомеров указанного в названии соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,012 г, 25%). ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{22}N_3O_5$ (M+H)⁺: $m/z = 320,1$; найдено: 320,2. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*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).

Пример 24А

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксами́д (Диастереоизомер 1).

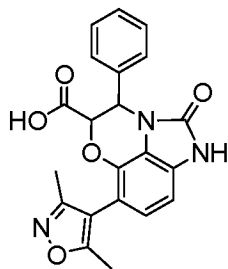
Пример 24В

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-5-карбоксами́д (Диастереоизомер 2).



Этап 1. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-

тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоновая кислота



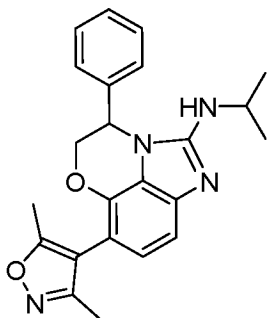
Этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксилат (0,150 г, 0,358 ммоль) из Примера 23 растворяли в MeOH (3,0 мл) и добавляли гидроксид лития, моногидрат (0,030 г, 0,72 ммоль), растворенный в воде (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения смеси диастереоизомеров указанного в названии соединения в виде твердого осадка (0,145 г, 100%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{18}N_3O_5$ (M+H)⁺: $m/z = 392,1$; найдено: 392,1.

Этап 2. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид

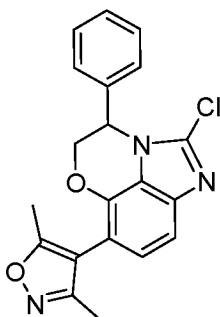
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоновую кислоту (0,04 г, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФА (2,0 мл) с DIPEA (0,036 мл, 0,20 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли HATU (0,054 г, 0,14 ммоль), а затем добавляли 2,0 М этиламин в ТГФ (0,20 мл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа и разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1 N HCl, соляного раствора, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения твердого вещества. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 2, для получения указанного в названии соединения в виде двух отдельных диастереомеров.

Диастереоизомер 1. Пик 1. Пример 24А. Твердый осадок (0,010 г, 25%). ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 419,1$; найдено: 419,1.

Диастереоизомер 2. Пик 2. Пример 24В. Твердый осадок (0,008 г, 20%). ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 419,1$; найдено: 419,1.

Пример 25**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-изопропил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амин**

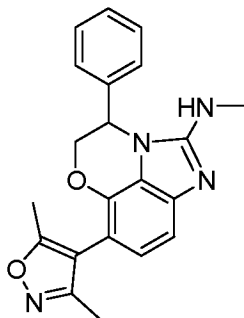
Этап 1. 2-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин



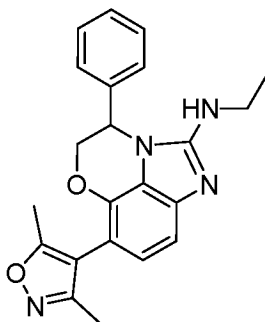
К 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-ону (40,0 мг, 0,115 ммоль) в пробирке добавляли фосфорилхлорид (1,5 мл, 16 ммоль), а смесь нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь выпаривали и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракты промывали насыщенным бикарбонатом натрия, соляным раствором и высушивали над сульфатом натрия. Фильтрация и выпаривание давали желаемое соединение (42 мг, 100%). ЖХМС расщ. для $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 366,1$; найдено: 366,1.

Этап 2. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-изопропил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амин

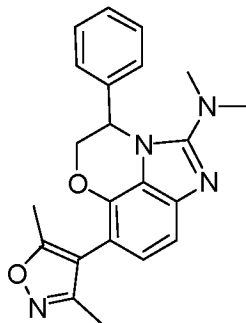
К 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазину (9,1 мг, 0,025 ммоль) в *N*-метилпирролидиноне (0,40 мл), добавляли триэтиламин (10 мкл, 0,075 ммоль) и 2-пропанамин (21,2 мкл, 0,25 ммоль), а смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 10) для получения желаемого соединения (2,8 мг, 29%). ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): 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). ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{25}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 389,2$; найдено: 389,2.

Пример 26**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин**

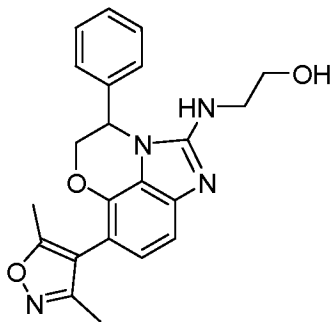
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением метиламина на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (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). ЖХМС расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 361,2$; найдено: 361,2.

Пример 27**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 25, но с применением этиламина на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (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). ЖХМС расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 375,2$; найдено: 375,2.

Пример 28**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N,N*-диметил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 25, но с применением диметиламина на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (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). ЖХМС расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: $m/z = 375,2$; найдено: 375,2.

Пример 29**2-{[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этанол**

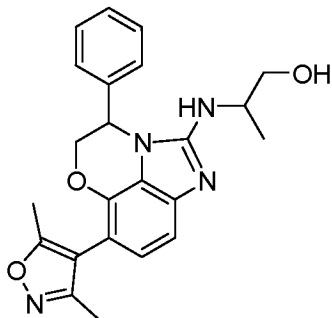
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением этаноламина [Aldrich №411000] на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (5,5 мг, 40%). ЖХМС расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 391,2$; найдено: 391,2.

Пример 30

2-{{7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил}амино}пропан-1-ол (Диастереоизомер 1)

Пример 31

2-{{7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил}амино}пропан-1-ол (Диастереоизомер 2)



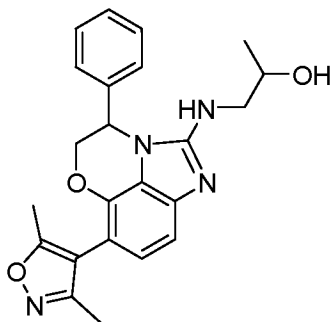
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением DL-аланинола [Aldrich №192171] на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения двух рацемических диастереоизомеров указанного в названии соединения.

Диастереоизомер 1. Пик 1. Пример 30 (3,9 мг, 27%). ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): 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). ЖХМС расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 405,2$; найдено: 405,2.

Диастереоизомер 2. Пик 2. Пример 31. ЖХМС расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 405,2$; найдено: 405,2.

Пример 32

1-{{7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил}амино}пропан-2-ол

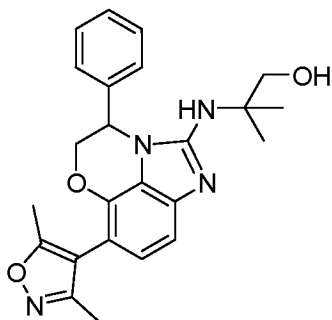


Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением 1-амино-2-пропанола [Aldrich №110248] на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с

градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (5,3 мг, 37%) в виде диастереоизомеров. ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 405,2$; найдено: 405,2.

Пример 33

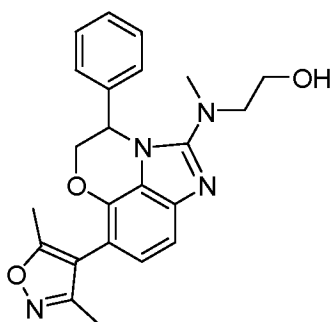
2-[[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино]-2-метилпропан-1-ол



Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением 2-амино-2-метил-1-пропанола [Aldrich №A65182] на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (1,5 мг, 10%). ЖХМС расщ. для $C_{24}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 419,2$; найдено: 419,2.

Пример 34

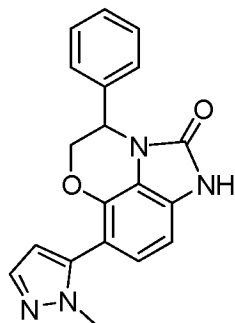
2-[[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил](метил)амино]этанол



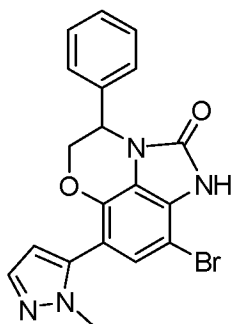
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 25, но с применением 2-(метиламино)этанола [Aldrich №471445] на Этапе 2. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH 10 с помощью гидроксида аммония, для получения указанного в названии соединения (2,6 мг, 18%). ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 405,2$; найдено: 405,2.

Пример 35

7-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-

de][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

7-Бром-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (100 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,4 мл). Добавляли раствор 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (94 мг, 0,45 ммоль) и фосфата калия (100 мг, 0,6 ммоль) в воде (0,60 мл). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом. Добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (7 мг, 0,009 ммоль) и дезоксигенировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли воду и EtOAc, а слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Очистка на диоксиде кремния с применением EtOAc/гексаны давала указанное в названии соединение (61 мг). ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₇N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 333,1; найдено: 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).

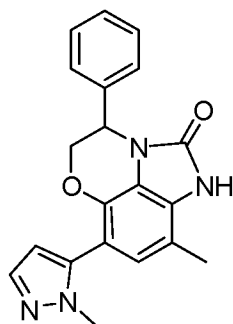
Пример 36**9-Бром-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он**

К раствору 7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (32 мг, 0,096 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (19 мг, 0,10 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка на силикагеле с применением EtOAc/гексан давала указанное в названии соединение, 24 мг. ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₆BrN₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 411,0, 413,0; найдено: 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).

Пример 37

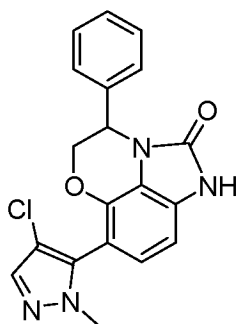
9-Метил-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



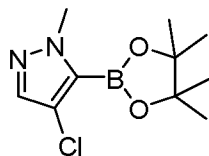
Реакционную смесь 9-бром-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (17 мг, 0,04 ммоль), раствора 2,0 М хлорида метилцинка в ТГФ (0,10 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) под азотом нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 5 мин. Указанное в названии соединение очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH10. ЖХМС расч. для C₂₀H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 347,1; найдено: 347,2.

Пример 38

7-(4-Хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



Этап 1. 4-Хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол



Смесь 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (1,3 г, 6,3 ммоль), *N*-хлорсукцинимид (0,93 г, 7,0 ммоль) и ТГФ (6,6 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали и

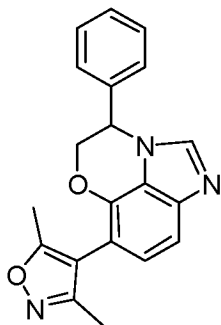
концентрировали при пониженном давлении. Указанное в подзаголовке соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 40% EtOAc в гексанах, что давало желаемое соединение, 1,456 г, 95%.

Этап 2. 7-(4-Хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

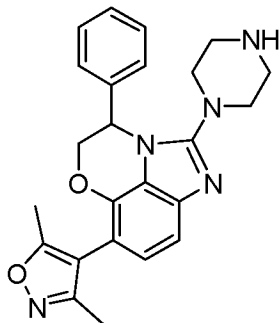
Указанное в названии соединение получали с помощью способа, аналогично Примеру 35, но с применением 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода: MeCN, забуференным до pH2, для получения указанного в названии соединения. ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₆ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 367,1; найдено: 367,1.

Пример 39

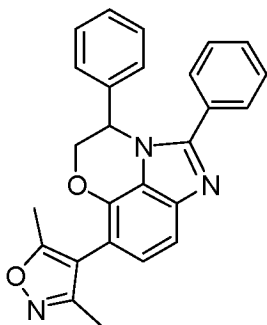
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



Реакционную смесь 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина (15 мг, 0,041 ммоль), 0,5 М бром(пропил)цинк в ТГФ (0,5 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (0,4 мл) под азотом нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 5 мин. Очистка продукта с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 давала указанное в названии соединение. ЖХМС расщ. для C₂₀H₁₇N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 332,1; найдено: 332,2.

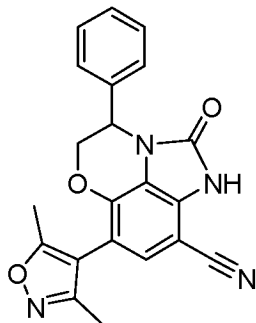
Пример 40**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пиперазин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин**

трет-бутил-4-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (Пример 60) перемешивали в 4 N HCl в течение 15 мин при комнатной температуре и выпаривали. Очистка с помощью препаративной ЖХМС при pH 10 давала желаемое соединение, которое выделяли в виде соли дигидрохлорида. ЖХМС расщ. для $C_{24}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 416,2$; найдено: 416,2.

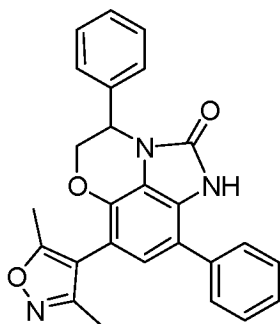
Пример 41**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2,4-дифенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазин**

Смесь 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-де][1,4]бензоксазина (14 мг, 0,039 ммоль), фенолборной кислоты (5,6 мг, 0,046 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с DCM (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и карбоната калия (16 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) и воде (0,1 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения желаемого соединения.

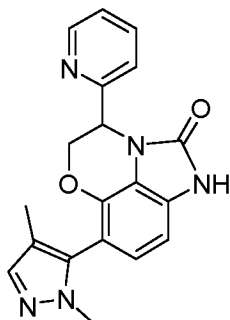
ЖХМС расщ. для $C_{26}H_{22}N_3O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 408,2$; найдено: 408,2.

Пример 42**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-9-карбонитрил**

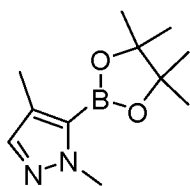
9-Бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,4,5-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (6,9 мг, 0,016 ммоль), цианид цинка (19 мг, 0,16 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,8 мг, 0,0024 ммоль) растворяли в ДМФА (1,6 мл) и дезоксигенировали раствор. Перемешиваемую реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновой печи в течение 5 мин. Смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения. ЖХМС расщ. для C₂₁H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 373,1; найдено: 373,2.

Пример 43**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4,9-дифенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он**

Смесь 9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (9,0 мг, 0,021 ммоль), фенилборной кислоты (3,1 мг, 0,025 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с DCM (1:1) (0,9 мг, 0,001 ммоль), и карбоната калия (8,8 мг, 0,063 ммоль) в 1,4-диоксане (0,1 мл) и воде (0,07 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения. ЖХМС расщ. для C₂₆H₂₂N₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 424,2; найдено: 424,0.

Пример 44**7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он**

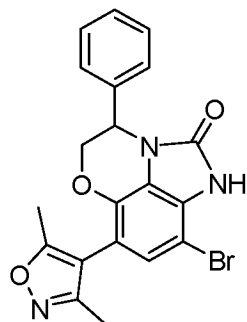
Этап 1. 1,4-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



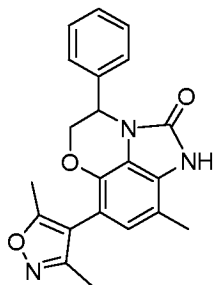
1,4-Диметил-1H-пиразол (50 мг, 0,5 ммоль) перемешивали в ТГФ (2 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор 1,6 М *n*-бутиллития в гексанах (390 мл) добавляли по каплям с помощью шприца и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (110 мл, 0,52 ммоль) по каплям с помощью шприца. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и при 0°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле с применением EtOAc в гексанах давало указанного в подзаголовке соединения. ЖХМС расщ. для C₁₁H₂₀BN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 223,2; найдено: 223,0.

Этап 2. 7-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

7-Бром-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (28 мг, 0,084 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,67 мл). Добавляли 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (28 мг, 0,13 ммоль) и фосфат калия (40 мг, 0,2 ммоль) в воде (0,17 мл). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом. Добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль), а смесь снова дезоксигенировали азотом. Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C под азотом в течение 2 ч. Продукт очищали с применением препаративной ЖХМС (pH 10) для получения указанного в названии соединения. ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₇N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 348,1; найдено: 348,0.

Пример 45**9-Бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 36, но с применением 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она. ЖХМС рассч. для $C_{20}H_{17}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 426,0$; найдено: 426,0.

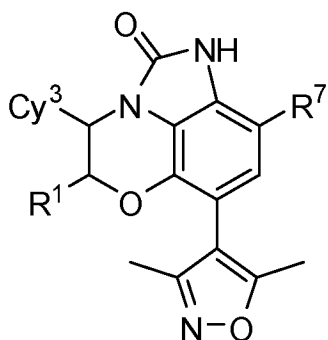
Пример 46**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-метил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он**

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 37, но с применением 9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она. ЖХМС рассч. для $C_{21}H_{20}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 362,1$; найдено: 362,2.

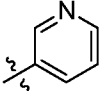
Примеры 47А-52

Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 47А-52, кратко изложены в Таблице 1 ниже. Примеры 47А и 47В и Примеры 48А и 48В представляют собой пары диастереоизомеров, которые хроматографически разделяли с помощью способов, аналогичных способам разделения, описанным выше.

Таблица 1



Пример №	Название	R ¹	R ⁷	Cy ³	Проц. ¹
47A	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)- <i>N,N</i> -диметил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид (Диастереоизомер 1)		H	Ph	23
47B	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)- <i>N,N</i> -диметил-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид (Диастереоизомер 2)		H	Ph	23
48A	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид (Диастереоизомер 1)		H	Ph	23
48B	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4-фенил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид (Диастереоизомер 2)		H	Ph	23
49	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-фторфенил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-2(<i>1H</i>)-он	H	H		1
50	2-{2-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)ацетамид	H	H		23
51	2-{2-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-4-ил]фенокси}- <i>N,N</i> -диметилацетамид	H	H		23

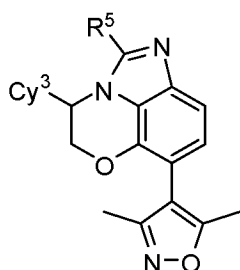
Пример №	Название	R ¹	R ⁷	Cy ³	Проц. ¹
52	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-9-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H		Ph	43

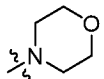
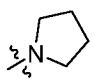
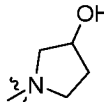
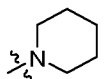
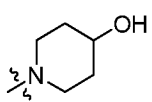
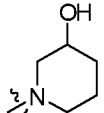
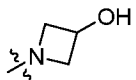
¹Синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной применяемой для синтеза указанного в Примере соединения.

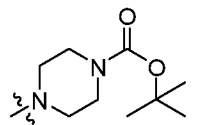
Примеры 53-60

Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 53-61, кратко изложены в Таблице 2 ниже.

Таблица 2



Пример №	Название	R ⁵	Cy ³	Процедура ¹
53	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолин-4-ил-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин		Ph	25
54	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пирролидин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин		Ph	25
55	1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол		Ph	25
56	7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-2-пиперидин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин		Ph	25
57	1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ол		Ph	25
58	1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ол		Ph	25
59	1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол		Ph	25

Пример №	Название	R ⁵	Cy ³	Процедура ¹
60	4-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат		Ph	25

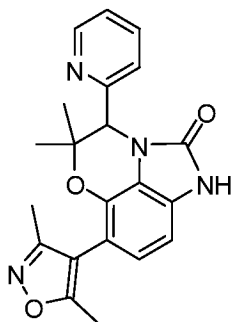
¹Синтезировали в соответствии с экспериментальной процедурой описанного Соединения;

Пример 61А

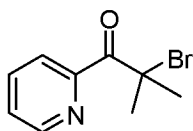
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5,5-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Диастереоизомер 1)

Пример 61В

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5,5-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Диастереоизомер 2)



Этап 1. 2-Бром-2-метил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-он



Бром (2,1 г, 13,4 ммоль), растворенный в уксусной кислоте (1 мл), медленно добавляли к смеси 2-метил-(1-пиридин-2-ил)пропан-1-она (2,0 г, 13 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 105°C в течение 3 ч, позволяли остыть до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* для получения темного полутвердого вещества. Неочищенный продукт разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения 2-бром-2-метил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она в виде темного масла (3,0 г, 98%). ЖХМС рассчитано для C₉H₁₁BrNO (M+H)⁺: m/z = 227,9, 229,9; найдено: 228,1, 230,1.

Этап 2. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5,5-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 13, но с применением 2-бром-2-метил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она на Этапе 1. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до рН 10, для получения указанного в названии соединения в виде смеси диастереомеров. Изомеры разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке с применением следующих условий: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 45% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, Загрузка: 13,0 мг в 900 мкл, время удержания: 18 мин, время пика: 9,0, и 12,0 мин.

Диастереоизомер 1, Пик 1 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 377,1; найдено: 377,1. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6) 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 (ддд, *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).

Диастереоизомер, Пик 2 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 377,1; найдено: 377,1. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*6) 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 (ддд, *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).

Пример 62А

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 1)

Пример 62В

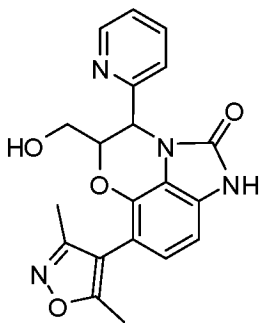
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 2)

Пример 62С

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 3)

Пример 62D

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-5-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 4)



Тетрагидроборат лития (1,6 мг, 0,071 ммоль) добавляли к этил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-5-карбоксилату (20 мг, 0,05 ммоль), из Примера 20, в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч, затем разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью FCC (колоночной флэш-хроматографии) на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат, для получения продуктов в виде смеси диастереомеров. Изомеры разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке с применением следующих условий: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 45% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, Загрузка: 13,5 мг в 900 мкл, время удержания: 18 мин, время пика: 9,0, 12,1, 24,2 и 15,0 мин.

Диастереоизомер 1, Пик 1 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; найдено: 379,1.

Диастереоизомер 2, Пик 2 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; найдено: 379,1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Диастереоизомер 3, Пик 3 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; найдено: 379,1.

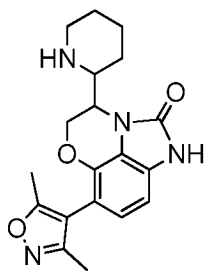
Диастереоизомер 4, Пик 4 в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 379,1; найдено: 379,1.

Пример 63А

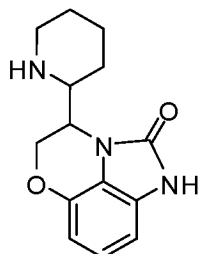
2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (Диастереоизомер 1)

Пример 63В

2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (Диастереоизомер 2)

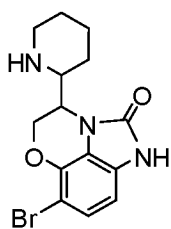


Этап 1. 4-Пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Трициклический интермедиат, 4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (0,25 г, 0,98 ммоль) из Примера 13, частично растворяли в метаноле (50,0 мл) и 12,0 М хлористом водороде в воде (1,0 мл, 12 ммоль) в сосуде Парра. Реакционную смесь дегазировали азотом, с последующим добавлением палладия (10% на углеводе), а реакционную смесь загружали в 55 фунт/кв. дюйм водорода и встряхивали в течение 6 дней. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления катализатора и концентрировали *in vacuo* для получения 4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде темного масла (0,21 г, 82%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 260,1$; найдено: 260,1.

Этап 2. 7-Бром-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



4-Пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (0,20 г, 0,77 ммоль) с Этапа 1 растворяли в уксусной кислоте (10,0 мл, 176 ммоль) при комнатной температуре и медленно добавляли *N*-бромсукцинимид (0,14 г, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали *in vacuo* для получения осадка. Осадок растворяли в этилацетате, промывали водным карбонатом калия, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения 7-бром-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-

de][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде темного масла (0,22 г, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{17}BrN_3O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 338,0, 340,0$; найдено: 338,0, 340,0.

*Этап 3. 2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она*

7-Бром-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (0,025 г, 0,074 ммоль) с Этапа 2 объединяли с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)борной кислоты (0,016 г, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) с карбонатом калия (0,02 г, 0,15 ммоль) в воде (0,38 мл) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (0,006 г, 0,007 ммоль) и нагревали реакционную смесь в запаянной трубке до 100°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта в виде темного масла. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде двух фракций.

Диастереоизомер 1, Пик 1 в виде твердого осадка (0,008 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 355,1$; найдено: 355,1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

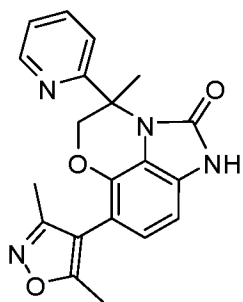
Диастереоизомер 2, Пик 2 в виде твердого осадка (0,007 г, 27%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 355,1$; найдено: 355,1.

Пример 69А

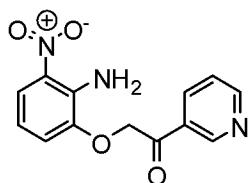
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Диастереоизомер 1)

Пример 69В

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-4-пиперидин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (Диастереоизомер 2)

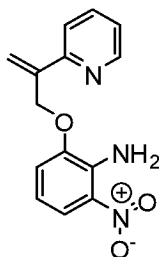


Этап 1. 2-(2-Амино-3-нитрофенокси)-1-пиридин-3-илэтанон



Гидробромид 2-бром-1-(пиридин-3-ил)этанона (600 мг, 2 ммоль) (HBr соль) добавляли к смеси 2-амино-3-нитрофенола (300 мг, 2 ммоль) и карбоната калия (400 мг, 3 ммоль) в ацетоне (30 мл, 400 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли водой, а затем экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 2-(2-амино-3-нитрофенокси)-1-пиридин-3-илэтанона (0,35 г, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{12}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 274,1$; найдено: 274,1.

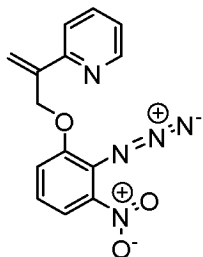
Этап 2. 2-Нитро-6-[(2-пиридин-2-илпроп-2-ен-1-ил)окси]анилин



Трет-бутоксид калия (1,10 г, 9,9 ммоль) добавляли к суспензии бромистого метилтрифенилфосфония (3,0 г, 8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) под азотом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, с последующим добавлением 2-(2-амино-3-нитрофенокси)-1-пиридин-2-илэтанона (2 г, 8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем разделяли между водой и простым этиловым эфиром. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью FCC на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат для получения 2-нитро-6-[(2-пиридин-2-илпроп-2-ен-1-ил)окси]анилина

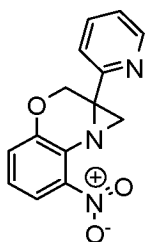
в виде светлокорицевого твердого вещества (0,5 г, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{14}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 272,1; найдено: 272,1.

Этап 3. 2-{1-[(2-Азидо-3-нитрофенокси)метил]винил}пиридин



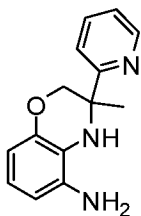
Нитрит натрия (100 мг, 2 ммоль) в воде (4 мл, 60 ммоль) добавляли к раствору 2-нитро-6-[(2-пиридин-2-илпроп-2-ен-1-ил)окси]анилина (350 мг, 1,3 ммоль) в 4,0 М хлористого водорода в воде (4 мл, 10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем нейтрализовывали до pH 6-7 с помощью твердого бикарбоната натрия. Азид натрия (80 мг, 1 ммоль) в воде (2 мл) добавляли по каплям к смеси, с последующим перемешиванием в течение 30 мин, за это время реакционная смесь становилась густой суспензией. Полученную смесь отфильтровывали и высушивали для получения 2-{1-[(2-азидо-3-нитрофенокси)метил]винил}пиридина в виде темно-желтого твердого вещества (0,25 г, 83%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 298,1; найдено: 298,1.

Этап 4. 7-Нитро-1а-пиридин-2-ил-1а,2-дигидро-1Н-азирено[2,1-с][1,4]бензоксазин



Смесь 2-{1-[(2-азидо-3-нитрофенокси)метил]винил}пиридина (250 мг, 0,84 ммоль) в бензоле (15 мл) кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью ФСС на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат для получения 7-нитро-1а-пиридин-2-ил-1а,2-дигидро-1Н-азирено[2,1-с][1,4]бензоксазина в виде твердого вещества (0,225 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{12}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 270,1; найдено: 270,1.

Этап 5. 3-Метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амин

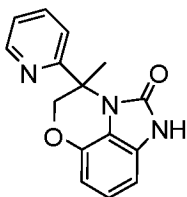


Смесь

7-нитро-1а-пиридин-2-ил-1а,2-дигидро-1Н-азирено[2,1-

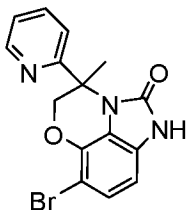
c][1,4]бензоксазина (100 мг, 0,4 ммоль) в метаноле (6 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) дегазировали азотом в сосуде Парра с последующим добавлением палладия (10% на углеводе) (30 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь загружали водородом др 40 фунт/кв. дюйм и встряхивали в течение 6 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 3-метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амина (0,030 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{16}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 242,1$; найдено: 242,1.

Этап 6. 4-Метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Трифосген (40 мг, 0,1 ммоль) добавляли к раствору 3-метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амина (90 мг, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламина (100 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде полутвердого вещества (0,10 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{14}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 268,1$; найдено: 268,0.

Этап 7. 7-Бром-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



N-Бромсукцинимид (60 мг, 0,3 ммоль) добавляли к раствору 4-метил-4-пиридин-2-

ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (90 мг, 0,3 ммоль), уксусной кислоты (6 мл) и ацетонитрила (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, гасили водой и концентрировали для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения темного масла. Продукт очищали с помощью ФСС на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат, содержащим 20% этанола, для получения 7-бром-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде белесоватого твердого вещества (0,090 г. 80%). ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₃BrN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 346,1, 348,1; найдено: 345,9, 347,9.

*Этап 8. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он*

7-Бром-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (80 мг, 0,2 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (10 мл) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)боратом калия (0,070 г, 0,35 ммоль) и карбонатом калия (60 мг, 0,5 ммоль) в воде (5 мл) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (30 мг, 0,04 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, за это время реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью ФСС на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат, содержащим 20% этанол, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде прозрачного масла. Энантиомеры разделяли на хиральной колонке с применением следующих условий: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 21x2x250 мм; подвижная фаза: 45% этанол в гексанах градиент: 18 мл/мин изократический; время удержания: 11 мин; Загрузка: 4 мг в 900 мкл; время пика: 7,1 и 8,8 мин.

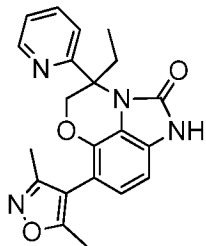
Диастереоизомер 1, Пик 1, в виде белого аморфного твердого вещества (0,010 г. 10%). ЖХМС рассчитано для C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 363,1; найдено: 363,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,83 – 7,69 (м, 1H), 7,29 (дд, *J* = 7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 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).

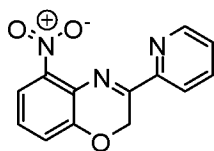
Диастереоизомер 2, Пик 2, в виде белого аморфного твердого вещества (0,010 г. 10%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 363,1$; найдено: 363,1.

Пример 70

2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она

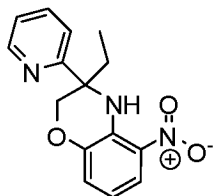


Этап 1. 5-Нитро-3-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин



Смесь 5-нитро-3-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазина и 5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ола (интермедиат, Пример 13) (200 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,2 мл) и уксусной кислоте (0,8 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью ацетонитрила (15 мл) и концентрировали при комнатной температуре для удаления остаточной уксусной кислоты для получения 5-нитро-3-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазина в виде светлозеленого твердого вещества (0,20 г. 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{10}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 256,1$; найдено: 255,9.

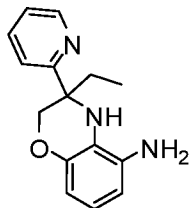
Этап 2. 3-Этил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин



0,5 М этиллитий в бензоле-циклогексане (1,8 мл, 0,88 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-нитро-3-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазина (0,025 г, 0,88 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), охлаждали до $-78^{\circ}C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $-78^{\circ}C$, а затем гасили с помощью метанола. Реакционную смесь разделяли

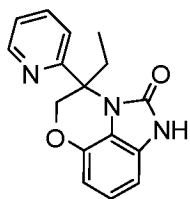
между этилацетатом и водой, а органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью ФСС на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат для получения 3-этил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина в виде твердого вещества (0,021 г. 84%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{16}N_3O_3$ (M+H)⁺: м/з = 286,1; найдено: 286,0.

Этап 3. 3-Этил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амин



3-Этил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (10 мг, 0,3 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) в сосуде Парра, дегазировали азотом и добавляли палладий (10% на углеводе) (10 мг). Реакционный сосуд сжимали до 50 фунт/кв. дюйм водородом и встряхивали в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 3-этил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амина (0,005 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{18}N_3O$ (M+H)⁺: м/з = 256,1; найдено: 256,0.

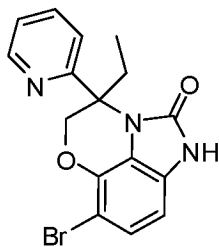
Этап 4. 4-Этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-он



Трифосген (40 мг, 0,1 ммоль) добавляли к раствору 3-этил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-амина (80 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1Н)-она (0,060 г. 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{16}N_3O_2$ (M+H)⁺: м/з = 282,1; найдено: 282,0.

Этап 5. 7-Бром-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-

de][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



N-Бромсукцинимид (70 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору 4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (80 мг, 0,4 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и уксусной кислоте (10 мл), охлажденной до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали для удаления остаточной уксусной кислоты, а получаемый осадок растворяли в этилацетате. Органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 7-бром-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (0,07 г, 80%). ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₅BrN₃O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 360,1, 362,1; найдено: 359,8, 361,8.

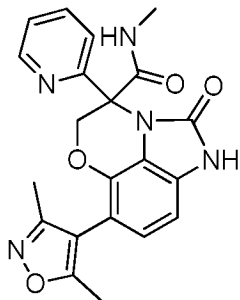
Этап 6. 2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-она

7-Бром-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (50 мг, 0,1 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (6 мл) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)боратом калия (42 мг, 0,21 ммоль) и карбонатом калия (40 мг, 0,3 ммоль) в воде (3 мл) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (20 мг, 0,02 ммоль), а смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-этил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде белого твердого вещества (0,005 г, 10%). ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₁N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 377,1; найдено: 377,0. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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),

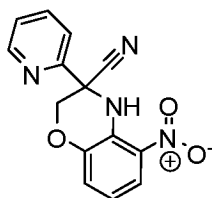
4,84 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,71 – 2,51 (м, 1H), 2,37 – 2,21 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 0,98 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Пример 71

2,2,2-Трифторацетат **7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид**



Этап 1. 5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонитрил



Цианистый калий (500 мг, 7 ммоль) добавляли к раствору 5-нитро-3-пиридин-2-ил-2Н-1,4-бензоксазина (1 г, 4 ммоль) (Пример 70, Этап 1) в ацетонитриле (20 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, а органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт кристаллизовали из метиленхлорида для получения 5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонитрила в виде темно-желтого порошка (0,60 г, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{11}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 283,1$; найдено: 282,9.

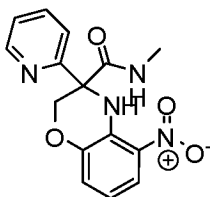
Этап 2. 5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоновая кислота



5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонитрил (80 мг, 0,3 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислотой (3 мл, 100 ммоль) и нагревали

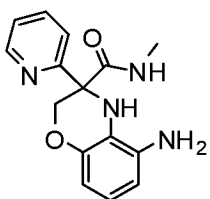
до 100°C в течение 2 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, разбавляли водой и доводили pH до pH 7 с помощью бикарбоната натрия. Нейтрализованный раствор затем экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенной 5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (0,025 г. 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{12}N_3O_5(M+H)^+$: $m/z = 302,1$; найдено: 301,9.

Этап 3. N-Метил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид



5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоновую кислоту (0,044 г. 0,15 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) объединяли с гексафторфосфатом *N,N,N',N'*-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония [Oakwood №: 023926] (160 мг, 0,42 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламином (100 мкл, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли 3,0 М метиламин в этаноле (0,2 мл, 0,6 ммоль), а получаемую смесь перемешивали в течение 1 ч, в это время смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали 1 N HCl, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного твердого *N*-метил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид (0,020 г. 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{15}N_4O_4 (M+H)^+$: $m/z = 315,1$; найдено: 315,0.

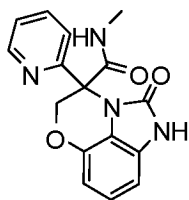
Этап 4. 5-Амино-N-метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид



N-метил-5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,080 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) в сосуде Парра и дегазировали азотом, с последующим добавлением палладия (10% на углеводе) (5 мг, 0,05

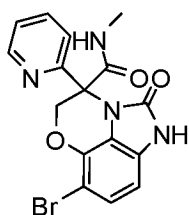
ммоль). Реакционный сосуд загружали до 50 фунт/кв. дюйм водорода и встряхивали в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного 5-амино-*N*-метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид (0,005 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{17}N_4O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 285,1$; найдено: 285,0.

Этап 5. N-Метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид



Трифосген (10 мг, 0,04 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-*N*-метил-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид (30 мг, 0,1 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (40 мкл, 0,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и водой, а органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного *N*-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид в виде полутвердого вещества (0,031 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{15}N_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 311,1$; найдено: 311,1.

Этап 6. 7-Бром-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид



N-Метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (20 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и уксусной кислоте (2 мл) и охлаждали до 0°C, с последующим добавлением *N*-бромсукцинимид (20 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали для получения твердого осадка. Осадок растворяли в этилацетате, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения

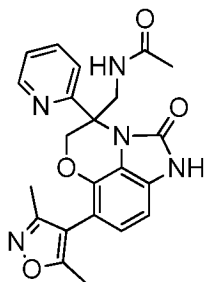
неочищенного 7-бром-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (0,020 г, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{14}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 389,1, 391,1$; найдено: 388,9, 390,9.

*Этап 7. 2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид*

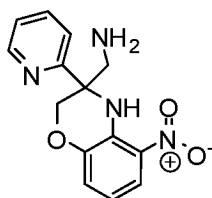
7-Бром-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (20 мг, 0,05 ммоль) объединяли с 1,4-диоксаном (2 мл), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)боратом калия (16 мг, 0,077 ммоль) и карбонатом калия (10 мг, 0,1 ммоль) в воде (1 мл, 60 ммоль) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль) и перемешивали реакционная смесь при 110°C в течение 5 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид в виде белесоватого твердого вещества (0,007 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{20}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 406,1$; найдено: 405,9. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Пример 72

2,2,2-Трифторацетат N-{7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил}метил}ацетамида

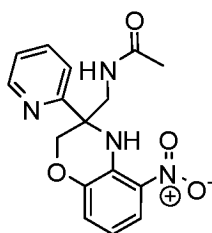


Этап 1. 1-(5-Нитро-3-тиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил)метанамин



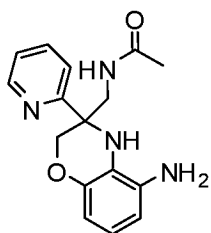
1,0 М Диизобутилалюминийгидрид в толуоле (200 мкл, 0,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбонитрила (50 мг, 0,2 ммоль) (Пример 71, Этап 1) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем гасили с помощью метанола. Полученную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного твердого 1-(5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метанамина (0,05 г. 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{15}N_4O_3$ (M+H)⁺: м/з = 287,1; найдено: 287,1.

Этап 2. *N*-[(5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамид



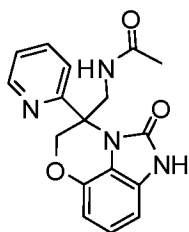
Ацетилхлорид (15 мкл, 0,21 ммоль) добавляли к смеси 1-(5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метанамина (50 мг, 0,2 ммоль) в метиленхлориде (3 мл), *N,N*-диизопропилэтиламина (60 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного *N*-[(5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамида (0,040 г. 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 329,1; найдено: 329,0.

Этап 3. *N*-[(5-Амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамид



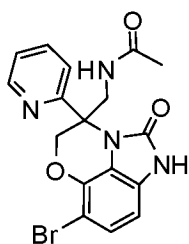
N-[(5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамид (0,040 г, 0,122ммоль) растворяли в этанол (5 мл) в сосуде Парра и дегазировали азотом, с последующим добавлением палладиевого (10% на углеводе) (10 мг, 0,09 ммоль) катализатора. Реакционный сосуд загружали до 50 фунт/кв. дюйм водородом и встряхивали в течение 2 ч. Смесь затем отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного *N*-[(5-амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамида (0,040 г, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 299,1$; найдено: 299,0.

Этап 4. N-[(2-Оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамид



Трифосген (20 мг, 0,07 ммоль) добавляли к смеси *N*-[(5-амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-ил)метил]ацетамида (50 мг, 0,2 ммоль), тетрагидрофурана (5 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламина (60 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного *N*-[(2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамида (0,040 г, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{17}N_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,1$; найдено: 325,1.

Этап 5. N-[(7-Бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамид



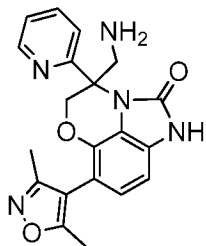
N-Бромсукцинимид (40 мг, 0,2 ммоль) добавляли к смеси *N*-[(2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамида в ацетонитриле (5 мл) и уксусной кислоте (3 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали для удаления остаточной уксусной кислоты и разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного *N*-[(7-бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамида (0,040 г, 60%). ЖХМС рассчитано для C₁₇H₁₆BrN₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 403,1, 405,1; найдено: 402,9, 405,0.

Этап 6. 2,2,2-Трифторацетат N-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]метил}ацетамида

N-[(7-Бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил)метил]ацетамид (20 мг, 0,05 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (2 мл) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)боратом калия (16 мг, 0,077 ммоль) и карбонатом калия (10 мг, 0,1 ммоль) в воде (1 мл) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, в это время ее разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью TFA, для получения *N*-{[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]метил}ацетамида в виде белесоватого твердого вещества (0,010 г, 50%). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 420,1; найдено: 420,1.

Пример 73

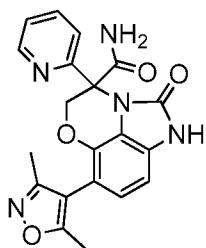
Бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она



N-{[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]метил}ацетамид (10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и концентрированной соляной кислоте (200 мкл, 6 ммоль) в воде (800 мкл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч, а затем очищали без обработки с помощью преп. ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до рН 2 с помощью ТФА, для получения 4-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она в виде белесоватого твердого вещества (0,0045 г, 40%). ЖХМС рассчитано для C₂₀H₂₀N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 378,1; найдено: 378,1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Пример 74

2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамида



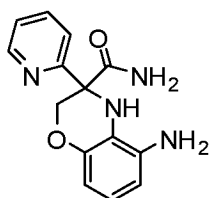
Этап 1. 5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбоксамида



5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-карбонитрил (100 мг,

0,4 ммоль) добавляли к энергично перемешиваемой смеси оксида алюминия (100 мг, 1 ммоль) и метансульфоновой кислоты (2 мл, 30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали до 120°C в течение 20 мин, позволяли остыть до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью ФСС на силикагеле, элюируя с градиентом гексан:этилацетат для получения 5-нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид в виде прозрачного масла (0,040 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{13}N_4O_4$ (M+H)⁺: м/з = 301,1; найдено: 301,1.

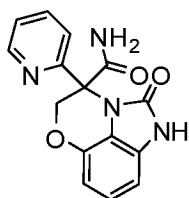
Этап 2. 5-Амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид



5-Нитро-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид

(0,040 г, 0,13 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) в сосуде Парра и дегазировали азотом, с последующим добавлением палладия (10% на углероде) (20 мг, 0,2 ммоль). Реакционный сосуд загружали до 50 фунт/кв. дюйм водородом и встряхивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 5-амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид в виде стекла (0,040 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{15}N_4O_2$ (M+H)⁺: м/з = 271,1; найдено: 271,1.

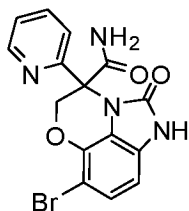
Этап 3. 2-Оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5-а]де[1,4]бензоксазин-4-карбоксамид



Трифосген (20 мг, 0,07 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-3-пиридин-2-ил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-карбоксамид (40 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (60 мкл, 0,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем разделяли между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали

над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (0,040 г. 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{13}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 297,1$; найдено: 297,1.

*Этап 4. 7-Бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид*



N-Бромсукцинимид (40 мг, 0,2 ммоль) добавляли к раствору 2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид, ацетонитрила (5 мл) и уксусной кислоты (3 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали для удаления остаточной уксусной кислоты. Получаемый осадок разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного 7-бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (0,040 г. 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{12}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 375,1, 377,1$; найдено: 375,0, 376,9.

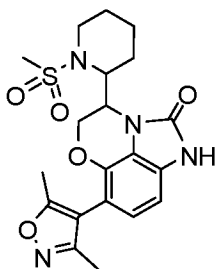
*Этап 5. 2,2,2-Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид*

7-Бром-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид (20 мг, 0,05 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (2 мл) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)боратом калия (16 мг, 0,077 ммоль) и карбонатом калия (10 мг, 0,1 ммоль) в воде (1 мл) дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (7 мг, 0,008 ммоль), и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч, позволяли остыть до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-

2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-карбоксамид в виде белесоватого твердого вещества (0,010 г, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{18}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 392,1$; найдено: 392,1. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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).

Пример 79

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-[1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Амин

7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиперидин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (0,05 г, 0,14 ммоль) (Пример 63) растворяли в метиленхлориде (2,0 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (0,049 мл, 0,28 ммоль) при кт под азотом. Добавляли метансульфонилхлорид (0,010 мл, 0,14 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при кт. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали водой, соляным раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали для получения неочищенного продукта в виде темного масла. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до рН 2 с помощью ТФА, для получения 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-[1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-она в виде двух фракций:

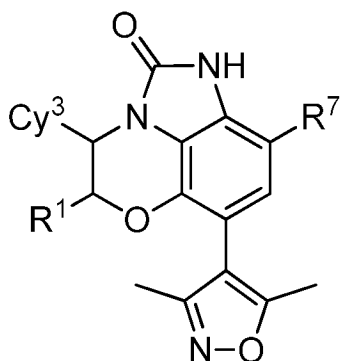
Пример 79, Пик 1 в виде твердого осадка (0,015 г, 26%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{25}N_4O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 433,1$; найдено: 433,2. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (с, 1H), 6,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,89 – 4,65 (м, 3H), 4,4-3,9 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 2,28 (с, 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).

Пример 79, Пик 2 в виде твердого осадка (0,010 г, 18%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{25}N_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 433,1$; найдено: 433,2.

Примеры 75-87

Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 75-87, кратко изложены в Таблице 3 ниже.

Таблица 3



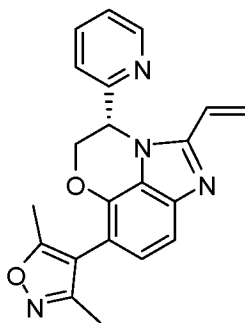
Пр. №	Название	R ¹	R ⁷	Cy ³	Соль	Прос.*
75	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Me	H			13
76	2,2,2-трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид		H		TFA	24
77	2,2,2-трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-5-карбоксамид		H		TFA	24
78	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H	H			5
79	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-[1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	H	H			79
80	2-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид	H	H			79

Пр. №	Название	R ¹	R ⁷	Cy ³	Соль	Прос.*
81	2,2,2-трифторацетат (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она	H			TFA	43
82	2,2,2-бис(трифторацетат) 5-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	H			2TFA	43
83	2,2,2-трифторацетат трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата	H			TFA	43
84	2,2,2-трифторацетат (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-пиримидин-5-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она	H			TFA	43
85	2,2,2-трифторацетат (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она	H			TFA	43
86	2,2,2-трифторацетат этил-(2E)-3-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-ил]акрилата	H			TFA	43
87	бис(2,2,2-трифторацетат) (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она	H			2TFA	43

*Синтезировали в соответствии с экспериментальной процедурой указанного номера Примера.

Пример 88

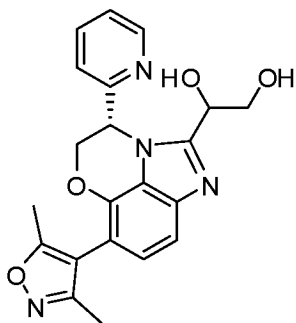
(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-винил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин



(4S)-2-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин (277 мг, 0,755 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,19 мл, 1,1 ммоль) [Aldrich, кат. № 633348] и фосфат калия (0,3 г, 2 ммоль) [Aldrich, кат. № P5629] растворяли в воде (2,4 мл) и 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом и добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (0,03 г, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 741825]. Полученную смесь дезоксигенировали азотом и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционной смеси затем позволяли остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат, а смесь промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Получаемый осадок очищали с помощью флэш-хроматографии элюируя с этилацетатом в гексанах (75-100%, этилацетат содержит 20% MeOH), чтобы получить желаемый продукт (0,21 г, 78%). ЖХМС в случае C₂₁H₁₉O₂N₄ (M+H)⁺: рассчитанное m/z = 359,2; найдено 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, 1H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 17,5, 1,0 Гц, 1H), 6,09 (дд, J = 2,5 Гц, 2H), 5,68 (дд, J = 11,4, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 11,6, 2,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 89

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]этан-1,2-диол

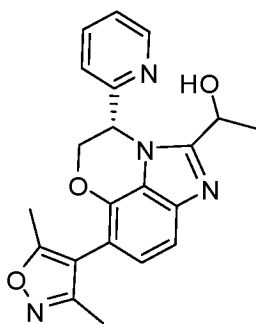


(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-винил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин (40 мг, 0,1 ммоль) растворяли в *трет*-

бутиловом спирте (4 мл) и воде (4 мл). К получаемому раствору при комнатной температуре добавляли смесь A-D mix β (300 мг, 0,7 ммоль) [Aldrich, кат. № 392766]. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный водный сульфит натрия (2 мл) и перемешивали суспензию в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь затем экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (0,021 г, 50%). ЖХМС в случае C₂₁H₂₁O₄N₄ (M+H)⁺: рассчитанное m/z = 393,2; найдено 393,2.

Пример 90

1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]этанол

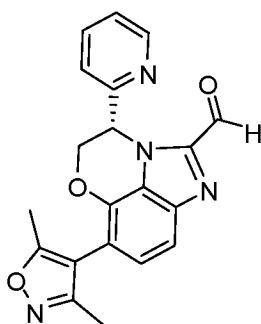


Этанол

1.

(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-карбальдегид



(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-винил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин (0,05 г, 0,1 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,7 мл). Получаемый раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор 0,16 М тетраоксида осмия в воде (0,3 мл, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 251755] и метапериодата натрия (140 мг, 0,66 ммоль) [Aldrich, кат. № S1878] в воде (0,1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным сульфитом натрия (10 мл) в

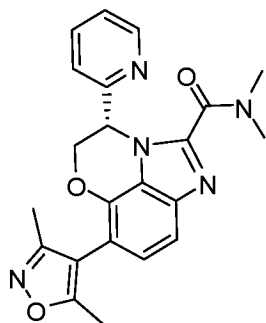
течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь отфильтровывали через слой целита и промывали слой дихлорметаном. Органический слой концентрировали под вакуумом. Получаемый осадок очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексанах (75-100%, этилацетат содержит 20% MeOH), чтобы получить желаемый продукт (0,053 г, 100%). ЖХМС в случае $C_{20}H_{17}O_3N_4$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 361,1$; найдено 361,2.

Этап 2. 1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]этанол

К раствору (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбальдегида (8 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C добавляли по каплям 3,0 М метилмагнийхлорид в ТГФ (0,01 мл, 0,04 ммоль) [Aldrich, кат. № 189901]. После непрерывного перемешивания в течение 30 мин при 0°C, реакцию гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (0,5 мл) по каплям. Полученную смесь разбавляли с помощью этилацетата/соляного раствора (3:1) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт в виде смеси диастереомеров (4 мг, 50%). ЖХМС в случае $C_{21}H_{21}O_3N_4$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 377,2$, найдено 377,1.

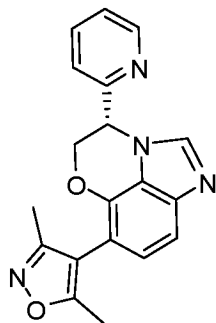
Пример 91

(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксамид



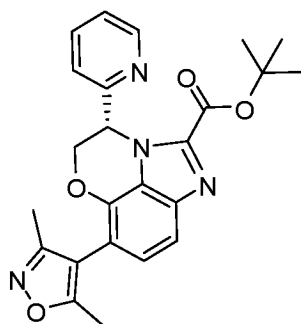
Пример 92

(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин



Пример 93

***трет*-Бутил-(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-карбоксилат**



(4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-карбальдегид (15 мг, 0,042 ммоль) и диметиламин гидрохлорид (0,0041 г, 0,050 ммоль) [Aldrich, кат. № 126365] растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) при комнатной температуре. К получаемой смеси добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,0005 г, 0,002 ммоль) [Aldrich, кат. № 209198], карбонат кальция (0,0046 г, 0,046 ммоль) [Aldrich, кат. № С6763] и 6,0 М *трет*-бутилгидропероксид в декане (0,0076 мл, 0,046 ммоль) [Aldrich, кат. № 416665]. Реакционный сосуд закрывали, дегазировали и оставляли перемешиваться при 40°C в течение 10 часов. После фильтрации сквозь целит, раствор концентрировали, а получаемый осадок очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала следующие три соединения:

Пример 91 (7,2 мг, 43%) ЖХМС в случае $C_{22}H_{22}O_3N_5$ (M+H)⁺: рассчитанное m/z = 404,2; найдено 404,2. ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) 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).

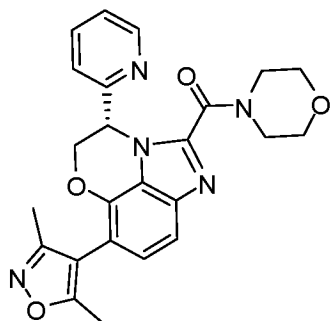
Пример 92 (2,4 мг, 17%) ЖХМС в случае $C_{19}H_{17}O_2N_4$ (M+H)⁺: рассчитанное m/z = 333,1; найдено 333,2 ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83

(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).

Пример 93 (3,2 мг, 18%) ЖХМС в случае $C_{24}H_{25}O_4N_4$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 433,2$, найдено 433,2; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) 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).

Пример 94

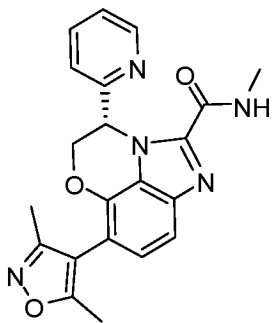
(4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-(морфолин-4-илкарбонил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 91, с применением морфолина [Aldrich, кат. № 252360] в качестве нуклеофила. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение. ЖХМС в случае $C_{24}H_{24}O_4N_5$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 446,2$, найдено 446,1; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) 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).

Пример 95

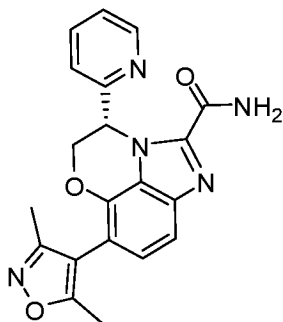
(4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-карбоксамид



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 91, с применением 2,0 М метиламина в тетрагидрофуране [Aldrich, кат. № 395056] в качестве нуклеофила. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение. ЖХМС в случае $C_{21}H_{20}O_3N_5$ ($M+H$)⁺: рассчитанное m/z = 390,2, найдено 390,2; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,56 – 6,50 (м, 1H), 4,96 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Пример 96

(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-карбоксамид

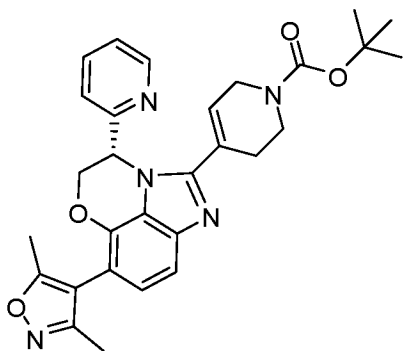


Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 91, с применением гидрохлорида гидроксиламина [Aldrich, кат. № 159417] в качестве нуклеофила. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение. ЖХМС в случае $C_{20}H_{18}O_3N_5$ ($M+H$)⁺: рассчитанное m/z = 376,1, найдено 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).

Пример 97

***трет*-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат**

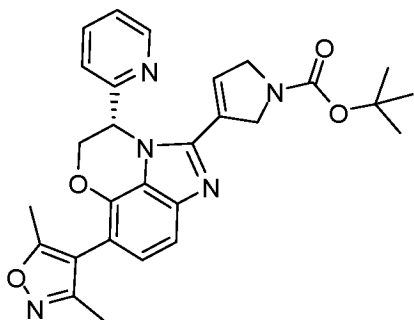


(4*S*)-2-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин (80 мг, 0,2 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,4 ммоль) [Aldrich, кат. № CDS015890] и фосфат калия (0,09 г, 0,4 ммоль) [Aldrich, кат. № P5629] суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,70 мл). Полученную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин и добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (0,008 г, 0,01 ммоль) [Aldrich, кат. № 741825], с последующим дополнительными 10 мин дегазации. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя с этилацетатом в гексанах (75-100%), чтобы получить желаемый продукт (98 мг, 90%). ЖХМС в случае C₂₉H₃₂O₄N₅ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 514,2$, найдено 514,2; ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) 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).

Пример 98

***трет*-Бутил-3-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-**

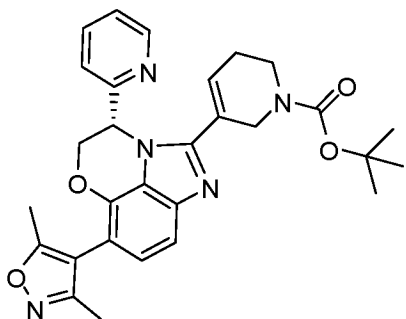
карбоксилат



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 97, с применением *tert*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата [Combi-Blocks, кат. № FM2879] в качестве связующего реагента Сузуки. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с помощью этилацетата в гексанах (75-100%), чтобы получить указанное в названии соединение. ЖХМС в случае C₂₈H₃₀O₄N₅ (M+H)⁺: рассчитанное *m/z* = 500,2, найдено 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).

Пример 99

***tert*-Бутил-5-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат**

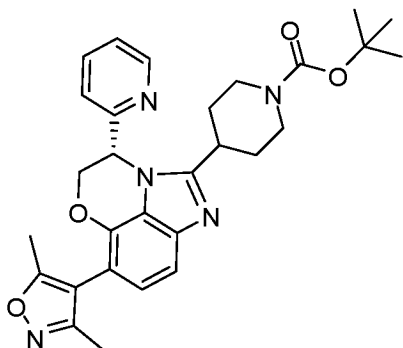


Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 97, с применением *tert*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата [Anisyn, кат. № CT603191] в качестве

связующего реагента Сузуки. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя с этилацетатом в гексанах (75-100%), чтобы получить указанное в названии соединение. ЖХМС в случае $C_{29}H_{32}O_4N_5$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 514,2$, найдено 514,2; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) 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).

Пример 100

трет-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



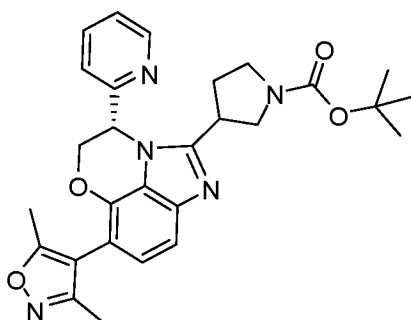
(*трет*-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (80 мг, 0,2 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл), а смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, с последующим добавлением палладия на углеводе (30 мг, 0,02 ммоль) [Aldrich, кат. № 130108]. Через три цикла вакуум/заполнение газообразным азотом, в смесь с воздушным баллоном загружали 1 атм. азота. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь отфильтровывали сквозь целит, а затем фильтр промывали метанолом (30 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя с этилацетатом в гексанах (75-100%), чтобы получить желаемый продукт (48 мг, 60%). ЖХМС в случае $C_{29}H_{34}O_4N_5$ (M+H)⁺: рассчитанное $m/z = 516,3$, найдено 516,2; ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD) 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 – 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).

Пример 101А

трет-Бутил-3-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат
(Диастереоизомер 1)

Пример 101В

трет-Бутил-3-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат
(Диастереоизомер 2)



Указанные в названии соединения получали с помощью способов, аналогично Примеру 99, с применением *трет*-бутил-3-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата в качестве исходного материала. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение в виде двух диастереоизомеров.

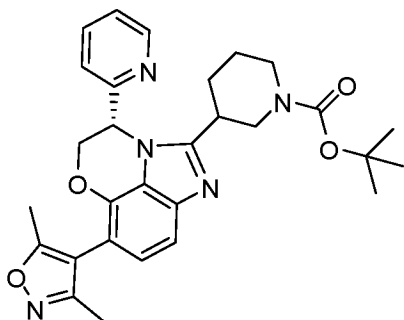
Диастереоизомер 1. Препаративная ЖХМС Пик I. ЖХМС в случае $C_{28}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: рассчитанное m/z = 502,2; найдено 502,1; ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,37 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,77 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,64 (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).

Диастереоизомер 2. Препаративная ЖХМС Пик II. ЖХМС в случае $C_{28}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: рассчитанное m/z = 502,2; найдено 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).

Пример 102

трет-Бутил-3-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-

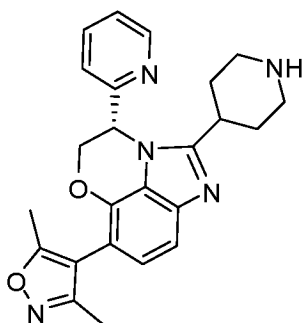
дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 100, с применением *tert*-бутил 5-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата в качестве исходного материала. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение. ЖХМС в случае C₂₉H₃₄O₄N₅ (M+H)⁺: рассчитанное *m/z* = 516,3, найдено 516,2.

Пример 103

(4*S*)-2-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин



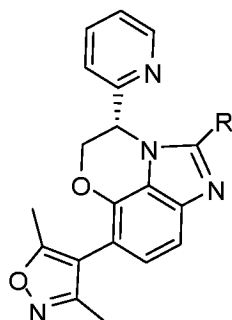
tert-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил]-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (3 мг, 0,006 ммоль) растворяли в метаноле (0,5 мл) при комнатной температуре, с последующим добавлением 4,0 М хлористого водорода в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) [Aldrich, кат. № 345547]. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворители удаляли в потоке газообразного азота. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение (1,8 мг, 70%). ЖХМС в случае C₂₄H₂₆O₂N₅ (M+H)⁺: рассчитанное

$m/z = 416,2$, найдено 416,2.

Примеры 104-108

Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 104-108 в Таблице 4 были аналогичны тем, которые применяются для синтеза соединения Примера 103.

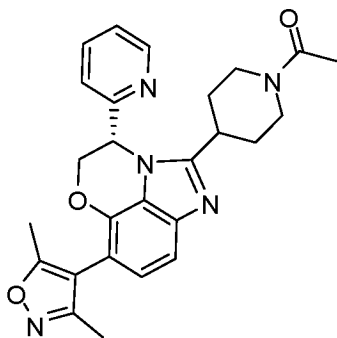
Таблица 4



Пример №	Название	R
104	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин	
105	(4 <i>S</i>)-2-(2,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиррол-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин	
106A	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-пирролидин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 1)	
106B	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-пирролидин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 2)	
107	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин	
108	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперидин-3-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (смесь диастереомеров)	

Пример 109

(4*S*)-2-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин

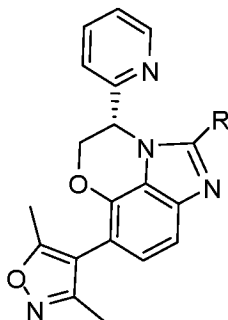


К раствору *tert*-бутил 4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (8,8 мг, 0,017 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4,0 М хлористого водорода в диоксане (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворители затем выпаривали в потоке газообразного азота. К получаемому осадку добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,7 ммоль), после чего ацетилхлорид (0,029 мл, 0,41 ммоль). Затем смесь перемешивали в потоке газообразного азота в течение 5 мин при комнатной температуре, с последующим удалением растворителей и остаточных реагентов. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала указанное в названии соединение (6,3 мг, 81%). ЖХМС в случае C₂₆H₂₈O₃N₅ (M+H)⁺: рассчитанное m/z = 458,2, найдено 458,2.

Примеры 110-121

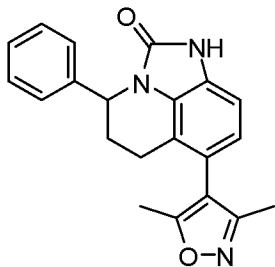
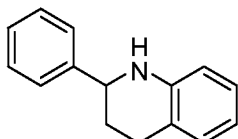
Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 110-121 в Таблице 5 были аналогичны тем, которые применяют в синтезе в Примере 109.

Таблица 5



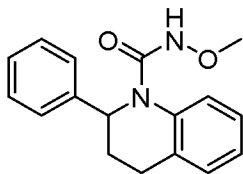
Пример №	Название	R	Реакция Температура
110	(4 <i>S</i>)-2-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин		23 °C
111	(4 <i>S</i>)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин		23 °C
112	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин		0°C
113А	(4 <i>S</i>)-2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 1)		23 °C
113В	(4 <i>S</i>)-2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 2)		23 °C
114А	(4 <i>S</i>)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пирролидин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 1)		23 °C
114В	(4 <i>S</i>)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пирролидин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (диастереомер 2)		23 °C
115	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (смесь диастереомеров)		0°C
116	(4 <i>S</i>)-2-(1-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин		23 °C

Пример №	Название	R	Реакция Температура
117	(4 <i>S</i>)-2-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (смесь диастереомеров)		23 °C
118	(4 <i>S</i>)-2-[1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (смесь диастереомеров)		23 °C
119	(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин (смесь диастереомеров)		0°C

Пример 120**7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он****Этап 1. 2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин**

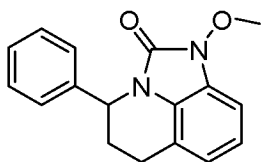
Раствор 2-фенилхинолина (0,248 г, 1,21 ммоль) [Aldrich, кат. № 299650] в уксусной кислоте (6,0 мл) обрабатывали комплексом боран-пиридин (0,605 мл, 5,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата (50 мл) и промывали 3 М раствором гидроксида натрия (70 мл), водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 25% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (0,247 г, 98%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₆N (M+H)⁺: m/z = 210,1; найдено: 210,1.

Этап 2. N-Метокси-2-фенил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксамид



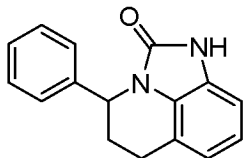
Раствор 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (2,13 г, 10,2 ммоль) и триэтиламина (4,26 мл, 30,5 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли к раствору трифосгена (3,20 г, 10,8 ммоль) в тетрагидрофуране (38,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, обрабатывали гидрохлоридом метоксиламина (1,70 г, 20,3 ммоль) и триэтиламина (4,26 мл, 30,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 19 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 70% этилацетат/гексаны, этилацетат содержит 5% метанола) давала желаемый продукт (2,25 г, 78%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для C₁₇H₁₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 283,1; найдено: 283,1.

Этап 3. 1-Метокси-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хиолин-2(1H)-он



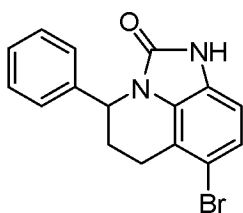
Раствор *N*-метокси-2-фенил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксамид (0,869 г, 3,08 ммоль) в хлороформе (23,2 мл) при 0°C обрабатывали [*I,I*-бис(трифторацетокси)йод]бензолом (1,59 г, 3,69 ммоль) четырьмя порциями за 20 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного масла. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 70% этилацетат/гексаны, этилацетат содержит 5% метанола) давала желаемый продукт (0,576 г, 66%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для C₁₇H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 281,1; найдено: 281,1.

Этап 4. 4-Фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он



Суспензию 1-метокси-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она (0,575 г, 2,05 ммоль) в этаноле (35,9 мл, 615 ммоль) нагревали до растворения остаточных твердых частиц и охлаждали получаемый раствор до комнатной температуры. Раствор обрабатывали уксусной кислотой (0,233 мл, 4,10 ммоль), дегазировали азотом, обрабатывали палладиевым катализатором (0,575 г, 100 масс. %) (10% Pd на угле, типа Degussa) и гидрогенировали в течение 17 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, а катализатор промывали этанолом и метанолом. Фильтрат затем концентрировали для получения желаемого продукта (0,436 г, 85%) в виде рацемической смеси, которую применяли без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₅N₂O (M+H)⁺: m/z = 251,1; найдено: 251,1.

Этап 5. 7-Бром-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он



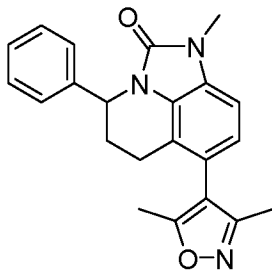
Суспензию 4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она (0,200 г, 0,799 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) и уксусной кислоты (2,42 мл) нагревали до растворения остаточных твердых частиц и охлаждали получаемый раствор до 0°C. Получаемый раствор обрабатывали раствором *N*-бромсукцинимидом (0,144 г, 0,807 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл), добавляли по каплям, при 0°C, а затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до получения осадка, который растворяли в хлороформе (50 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (40 мл) и соляным раствором (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного твердого вещества. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексанов к 50% этилацетат/гексаны, этилацетат содержит 5% метанола) давала желаемый продукт (0,177 г, 67%) в виде рацемической смеси вместе с дополнительным другим бромированным изомером, 8-бром-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-оном (который не был отделен) в соотношении 4,4:1. ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₄BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 329,0, 331,0; найдено: 329,0, 331,0.

Этап 6. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-он

Смесь 7-бром-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она (0,050 г, 0,15 ммоль) (смесь 4,4:1 изомеров 8-бром-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она в качестве минорного изомера), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)борной кислоты (10,7 мг, 0,0759 ммоль) и карбоната цезия (99,0 мг, 0,304 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,21 мл) и воде (0,303 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали с помощью PEPSI-IPr (5,2 мг, 0,0076 ммоль) [Aldrich, кат. № 669032], дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью этилацетата (25 мл) и воды (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения твердого осадка. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (14,7 мг, 28%) в виде рацемической смеси. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃) 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); ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 346,2; найдено: 346,1.

Пример 121

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-он

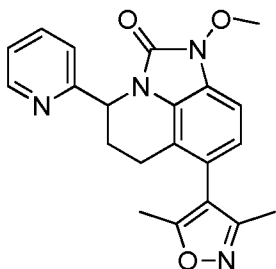


Раствор 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она (10,7 г, 0,031 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,50 мл) обрабатывали карбонатом цезия (20,2 г, 0,062 ммоль), после чего йодистым метилом (2,9 мкл, 46,5 мкмоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (8,2 мг, 74%) в виде рацемической смеси. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) 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

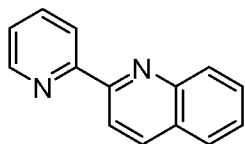
(м, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,48 – 2,11 (м, 7H), 2,09 – 1,84 (м, 3H); ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{22}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 360,2; найдено: 360,1.

Пример 122

Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она

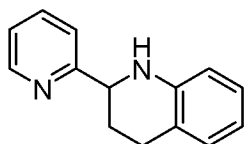


Этап 1. 2-Пиридин-2-илхинолин



Раствор 2-бромхинолина (1,00 г, 4,81 ммоль) [Aldrich, кат. № 716278] в *N,N*-диметилформамиде (10,0 мл) (дегазировали азотом) обрабатывали 2-(трибутилстаннил)пиридином (1,83 мл, 4,81 ммоль) и хлоридом бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,337 г, 0,481 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и нагревали при 110°C в течение 17 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл) и эфиром (50 мл) и отфильтровывали сквозь целит. Твердые частицы промывали дополнительным эфиром (150 мл). Фильтрат промывали водой (150 мл) и соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного осадка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 70% этилацетат/гексаны, этилацетат содержит 5% метанола) давала желаемый продукт (0,771 г, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{11}N_2$ (M+H)⁺: m/z = 207,1; найдено: 207,1.

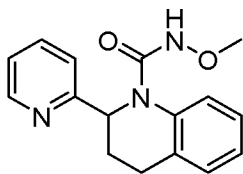
Этап 2. 2-Пиридин-2-ил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



Суспензию 2-пиридин-2-илхинолина (0,767 г, 3,72 ммоль), 1,4-дигидро-3,5-дикарбэтокси-2,6-диметилпиридина (2,17 г, 8,55 ммоль) и вторичного кислого фосфата дифенила (0,0093 г, 0,037 ммоль) в бензоле (18,6 мл) нагревали при 60°C в течение 10 ч. Реакционную смесь обрабатывали 2-фенилхинолином (0,305 г, 1,49 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до получения

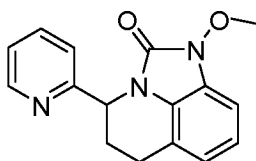
неочищенного твердого вещества. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 50% этилацетат/гексаны [этилацетат содержит 5% метанола]) давала желаемый продукт (0,735 г, 94%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{15}N_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 211,1$; найдено: 211,1.

Этап 3. N-Метокси-2-пиридин-2-ил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксамид



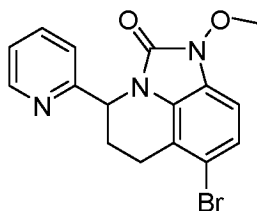
Раствор 2-пиридин-2-ил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (0,723 г, 3,44 ммоль) в метиленхлориде (10,3 мл) обрабатывали 4-нитрофенилметоксикарбаматом (0,948 г, 4,47 ммоль) (Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 109-116), затем по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,20 мл, 6,88 ммоль), а получаемую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду (25 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного маслянистого твердого вещества. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 20% этилацетат/гексаны [этилацетат содержит 5% метанола]) давала желаемый продукт (0,923 г, 95%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 284,1$; найдено: 284,0.

Этап 4. 1-Метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хиолин-2(1H)-он



Указанное соединение синтезировали в соответствии с процедурой Примера 120, этап 3, с применением *N*-метокси-2-пиридин-2-ил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксамид в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{16}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 282,1$; найдено: 282,0.

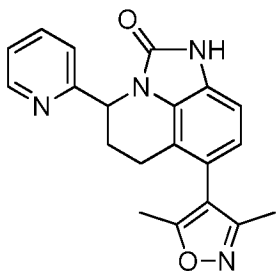
Этап 5. 7-Бром-1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хиолин-2(1H)-он



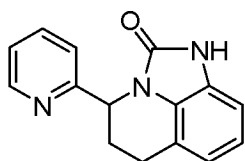
Указанное соединение синтезировали в соответствии с процедурой Примера 120, этап 5, с применением 1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 360,0, 362,0$; найдено: 359,9, 361,9.

Этап 6. Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4H-имидазо[4,5,1-ij]хинолин-2(1H)-она

Суспензию 7-бром-1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она (0,132 г, 0,367 ммоль) (в виде смеси бромированных изомеров) и фторида цезия (0,195 г, 1,29 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (1,22 мл) и воде (0,612 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали (3,5-диметилизоксазол-4-ил)борной кислотой (0,0518 г, 0,367 ммоль) с последующим добавлением 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилин-дихлорпалладия (2:1) (5,2 мг, 7,35 мкмоль). Смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и нагревали при 80°C в течение 1,5 ч, в это время реакционную смесь обрабатывали фторидом цезия (0,0558 г, 0,367 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)борной кислотой (0,104 г, 0,735 ммоль) и 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилин-дихлорпалладием (2:1) (5,20 мг, 0,00735 ммоль), дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата (40 мл) и воды (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали для получения твердого осадка. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 20% этилацетат/гексаны, этилацетат содержит 5% метанола) давала неочищенный продукт. Дополнительная очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (95 мг, 53%) в виде рацемической смеси. 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); ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 377,2$; найдено: 377,0.

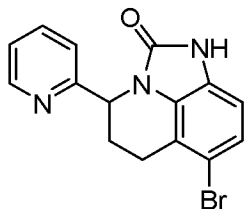
Пример 123**Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она**

*Этап 1. 4-Пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он*



Указанное соединение синтезировали в соответствии с процедурой Примера 120, этап 4, с применением 1-метокси-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₄N₃O (M+H)⁺: м/з = 252,1; найдено: 252,1.

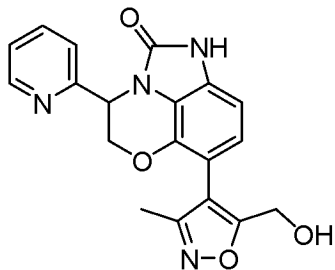
*Этап 2. 7-Бром-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он*



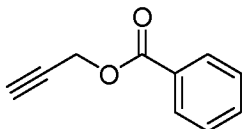
Указанное соединение синтезировали в соответствии с процедурой примера 120, этап 5, с применением 4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₃BrN₃O (M+H)⁺: м/з = 330,0, 332,0; найдено: 329,9, 331,9.

*Этап 3. Трифторацетат 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она*

Указанное соединение синтезировали в соответствии с процедурой Примера 120, этап 6, с применением 7-бром-4-пиридин-2-ил-5,6-дигидро-4*H*-имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-она в качестве исходного материала. 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); ЖХМС рассчитано для C₂₀H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: м/з = 347,1; найдено: 347,1.

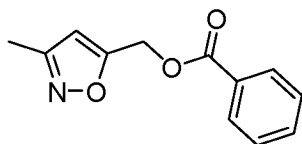
Пример 124**7-[5-(Гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он**

Этап 1. Проп-2-ин-1-илбензоат



Раствор 2-пропин-1-ола (10,0 мл, 172 ммоль) в метиленхлориде (496 мл) и триэтилаmine (47,9 мл, 344 ммоль) при 0°C обрабатывали бензоилхлоридом (20,0 мл, 172 ммоль), добавляли за период времени 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим дополнительным перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью дихлорметана (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 200 мл) и соляным раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения желаемого продукта (27 г, 98%), который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₁₀H₉O₂ (M+H)⁺: м/з = 161,1; найдено: 161,0.

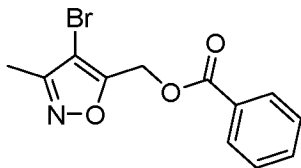
Этап 2. (3-Метилизоксазол-5-ил)метилбензоат



Раствор проп-2-ин-1-илбензоат (26,0 г, 162 ммоль) в хлороформе (598 мл) обрабатывали триэтилаmine (11,3 мл, 81,2 ммоль) и ацетальдоксимом (14,4 г, 244 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали гипохлоритом натрия (551 мл, 487 ммоль) (торговый сорт ~5% водный) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Слои разделяли и экстрагировали водный слой с помощью дихлорметана (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 30% этилацетат/гексаны) давала

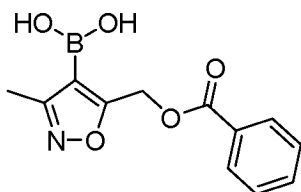
желаемый продукт (20,1 г, 57%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 218,1; найдено: 218,1.

Этап 3. (4-Бром-3-метилизоксазол-5-ил)метилбензоат



Раствор (3-метилизоксазол-5-ил)метилбензоата (20,1 г, 92,4 ммоль) в уксусной кислоте (77,3 мл) обрабатывали *N*-бромсукцинимидом (19,7 г, 111 ммоль) и нагревали в закрытой пробирке при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 20% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (21,6 г, 79%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 296,0, 298,0; найдено: 296,0, 298,0.

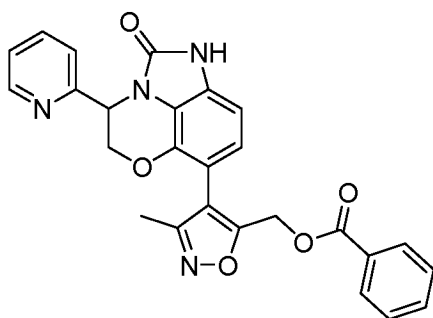
Этап 4. {5-[(Бензоилокси)метил]-3-метилизоксазол-4-ил}борная кислота



Колбу, содержащую хлорид бис(ацетонитрил)палладия(II) (0,40 г, 1,6 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-*N,N*-диметилбифенил-2-амин (2,10 г, 5,34 ммоль), вакуумировали и заново заполняли азотом (повторяли три цикла). Добавление (4-бром-3-метилизоксазол-5-ил)метилбензоата (14,9 г, 50,4 ммоль) (в виде раствора в 1,4-диоксане (32 мл)) с последующим добавлением 1,0 М 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в тетрагидрофуране (85,7 мл) и триэтилаmine (21,1 мл, 151 ммоль). Полученную смесь барботировали азотом в течение 5 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью этилацетата и воды. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного боронатного эфира. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 40% этилацетат/гексаны) давало промежуточный боронатный эфир. Очищенный боронатный эфир растворяли в тетрагидрофуране (110 мл), разбавляли водой (50 мл), и обрабатывали периодатом натрия (20,3 г, 94,7 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 15 мин, обрабатывали с помощью 1,0 М хлористого водорода в воде (64,0 мл) и

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 60 мл), промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенной борной кислоты. Перекристаллизация из этилацетата/гексанов давала желаемый продукт (2,2 г). Фильтрат концентрировали, а получаемый осадок промывали гексанами для получения дополнительного продукта (4,85 г) (7,05 г в общем, 54% суммарного выхода). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}BNO_5$ (M+H)⁺: m/z = 262,1; найдено: 262,1.

Этап 5. [3-Метил-4-(2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-7-ил)изоксазол-5-ил]метилбензоат



Раствор 7-бром-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (687 мг, 2,07 ммоль) и {5-[(бензоилокси)метил]-3-метилизоксазол-4-ил}борной кислоты (1,08 г, 4,14 ммоль) в 1,4-диоксане (15,7 мл) и воде (4 мл) дегазировали азотом. Реакционную смесь обрабатывали с помощью [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (253 мг, 0,310 ммоль), дегазировали азотом и нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение 30 мин, в это время реакционную смесь обрабатывали с помощью {5-[(бензоилокси)метил]-3-метилизоксазол-4-ил}борной кислоты (1,08 г, 4,14 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (10 мг, 12,2 мкмоль), дегазировали азотом и нагревали при 80°C в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью этилацетата и воды. Органический слой отделяли и промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (30% этилацетат/гексаны к 100% этилацетата [этилацетат содержит 5% метанола]) давала желаемый продукт (0,589 г, 58%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{21}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 469,1; найдено: 469,1.

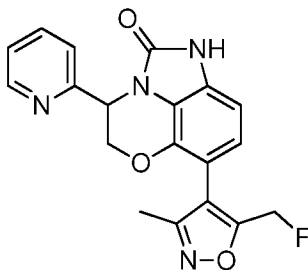
Этап 6. 7-[5-(Гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он

Раствор [3-метил-4-(2-оксо-4-пиридин-2-ил-1, 2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-7-ил)изоксазол-5-ил]метилбензоата (15,0 мг, 0,0320 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл) обрабатывали с помощью 2,0 М гидроксида лития в воде (0,10 мл, 0,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 6 N хлористого водорода в воде (до pH ~ 2), а затем концентрировали. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 30 мл/мин) давала желаемый продукт (8 мг, 69%) в виде рацемической смеси. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *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); ЖХМС рассчитано для C₁₉H₁₇N₄O₄ (M+H)⁺: м/з = 365,1; найдено: 365,1.

Пример 125

Трифторацетат 7-[5-(фторметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она

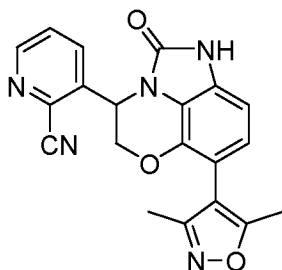


Раствор 7-[5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (15,0 мг, 0,0412 ммоль) в метиленхлориде (0,30 мл) охлаждали до -78°C, обрабатывали трифторидом диметиламиносеры (6,03 мг, 0,0453 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали для получения твердого осадка. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 30 мл/мин) давала желаемый продукт (8 мг, 40%) в виде рацемической смеси. 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

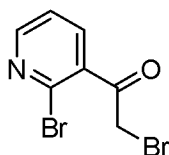
(дд, $J = 11,5, 3,2$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H); ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 367,1$; найдено: 367,1.

Пример 126

3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил

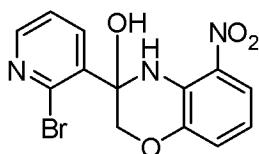


Этап 1. 2-Бром-1-(2-бромпиридин-3-ил)этанон



Раствор 1-(2-бромпиридин-3-ил)этанона (2,10 г, 10,5 ммоль) в уксусной кислоте (28,0 мл) обрабатывали бромом (595 мкл, 11,5 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (10% этилацетат/гексаны к 30% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (2,15 г, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_6Br_2NO$ (M+H)⁺: $m/z = 277,9, 279,9, 281,9$; найдено: 277,7, 279,7, 281,8.

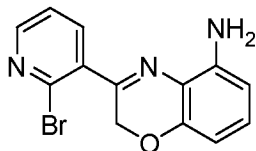
Этап 2. 3-(2-Бромпиридин-3-ил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ол



Раствор 2-бром-1-(2-бромпиридин-3-ил)этанона (2,15 г, 7,71 ммоль) в метилхлориде (77,1 мл) и воде (19,3 мл) обрабатывали карбонатом калия (2,13 г, 15,4 ммоль), бромидом тетра-*N*-бутиламмония (500 мг, 1,50 ммоль) и 2-амино-3-нитрофенолом (1,31 г, 8,48 ммоль) и нагревали при 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли соляным раствором. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью дихлорметана (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и

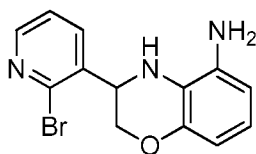
соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% гексаны к 35% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (2,45 г, 90%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{11}BrN_3O_4$ (M+H)⁺: м/з = 352,0, 354,0; найдено: 351,7, 353,8.

Этап 3. 3-(2-Бромпиридин-3-ил)-2H-1,4-бензоксазин-5-амин



Суспензию железа (1,71 г, 30,7 ммоль) (<10 микрон) в этаноле (33,5 мл) обрабатывали с помощью 1,0 М хлористого водорода в воде (3,1 мл, 3,1 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до 55-60°C и обрабатывали 5,0 М хлоридом аммония в воде (5,3 мл, 26,4 ммоль) с последующим добавлением 3-(2-бромпиридин-3-ил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ола (2,16 г, 6,13 ммоль, промывали 5 мл этанола). Получаемую суспензию перемешивали при 60-65°C в течение 2 ч. Суспензию разбавляли с помощью ацетонитрила до около 100 мл и отфильтровывали сквозь целит. Твердое вещество промывали дополнительным ацетонитрилом и концентрировали фильтрат до твердого вещества. Указанное твердое вещество растворяли в этилацетате, который затем высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения желаемого продукта (1,85 г, 99%), применяемого без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{11}BrN_3O$ (M+H)⁺: м/з = 304,0, 306,0; найдено: 304,0, 306,0.

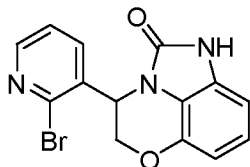
Этап 4. Трис-трифторацетат 3-(2-бромпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-5-амин



Суспензию 3-(2-бромпиридин-3-ил)-2H-1,4-бензоксазин-5-амин (1,85 г, 6,08 ммоль) в этаноле (20,0 мл) и воде (4,0 мл) обрабатывали тетрагидроборатом натрия (460 мг, 12,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, в это время смесь обрабатывали дополнительным тетрагидроборатом натрия (200 мг, 5,3 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой и разбавляли с помощью этилацетата. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного

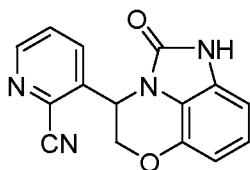
продукта. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (1,69 г, 66%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{13}BrN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 306,0, 308,0$; найдено: 305,9, 307,9.

Этап 5. 4-(2-Бромпиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Раствор трис-трифторацетата 3-(2-бромпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-5-амина (1,69 г, 4,01 ммоль) в этилацетате (17,8 мл) при 50°C обрабатывали *N,N*-карбонилдиимидазолом (0,78 г, 4,8 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C. Получаемый осадок собирали посредством фильтрации и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали для получения неочищенного твердого вещества. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 30 мл/мин) давала желаемый продукт, который объединяли с осажденным материалом (0,970 г в общем, 73% суммарного выхода) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{11}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 332,0, 334,0$; найдено: 331,8, 333,8.

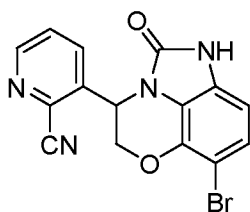
Этап 6. 3-(2-Оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)пиридин-2-карбонитрил



Суспензию 4-(2-бромпиридин-3-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (964 мг, 2,90 ммоль), цианида цинка (1,00 г, 8,70 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (335 мг, 0,290 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20,4 мл) дегазировали и нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали в горячем этилацетате и разбавляли гексанами до удвоения объема, что приводило к выпадению в осадок твердого вещества. Твердое

вещество собирали с помощью фильтрации и промывали этилацетатом для получения желаемого продукта (656 мг). Фильтрат концентрировали до получения осадка, который очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) для получения желаемого продукта, который объединяли с осажденным материалом (0,709 г в общем, 88% суммарного выхода) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{11}N_4O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 279,1$; найдено: 278,9.

Этап 7. 3-(7-Бром-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)пиридин-2-карбонитрил



Раствор 3-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)пиридин-2-карбонитрила (709 мг, 2,548 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (25,0 мл) обрабатывали с помощью *N*-бромсукцинимид (630 мг, 3,54 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (0,44 г, 48%) в виде рацемической смеси. ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{10}BrN_4O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 357,0, 359,0$; найдено: 356,8, 358,8.

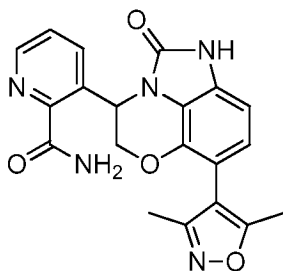
Этап 8. 3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил

Закрытую пробирку, содержащую 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилин - дихлорпалладий (2:1) (11,5 мг, 0,0162 ммоль), фторид цезия (574 мг, 3,78 ммоль), 3-(7-бром-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил)пиридин-2-карбонитрил (386 мг, 1,01 ммоль) и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)борную кислоту (533 мг, 3,78 ммоль) помещали под вакуум и заново заполняли азотом (повторяли 3х). Закрытую пробирку загружали 1-бутанолом (4,92 мл) и водой (1,2 мл), а смесь дегазировали с помощью бабротирования азотом в течение 15 мин и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата, промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для

получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (342 мг, 85%) в виде рацемической смеси. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 374,1$; найдено: 374,1.

Пример 127

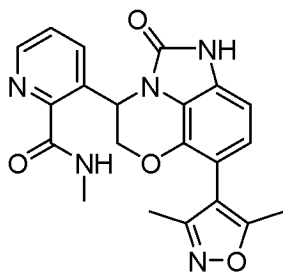
Трифторацетат **3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид**



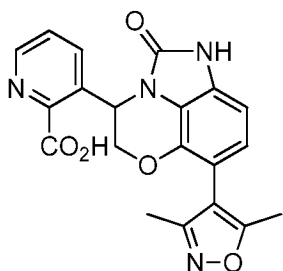
Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (12,0 мг, 0,0321 ммоль) в диметилсульфоксиде (120 мкл) при 0°C обрабатывали пероксидом водорода (5,36 мкл, 0,0524 ммоль) (30% раствор), после чего карбонатом калия (1 мг, 0,008 ммоль), и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 30 мл/мин) давала желаемый продукт (10 мг, 62%) в виде рацемической смеси. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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), 4,53 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$: $m/z = 392,1$; найдено: 392,1.

Пример 128

3-[7-(3, 5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2, 4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид



Этап 1. Гидрохлорид 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты



Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (342 мг, 0,916 ммоль) в 6,0 М хлористом водороде в воде (32,6 мл, 196 ммоль) нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали для получения желаемого продукта (357 мг, 91%) в виде рацемической смеси, которую применяли без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₀H₁₇N₄O₅ (M+H)⁺: м/з = 393,1; найдено: 392,9.

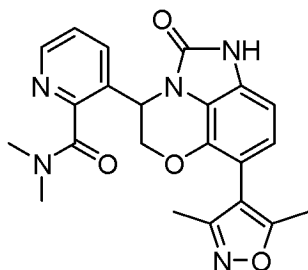
Этап 2. 3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (10,0 мг, 0,026 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,50 мл) обрабатывали гидрохлоридом метиламина (4,30 мг, 0,064 ммоль), после чего *N,N*-диизопропилэтиламино (22,2 мкл, 0,127 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония [Aldrich №: 226084] (16,9 мг, 0,038 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (5 мг, 48%) в виде рацемической смеси. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 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); ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{20}N_5O_4$ (M+H)⁺: м/з = 406,1; найдено: 406,1.

Пример 129

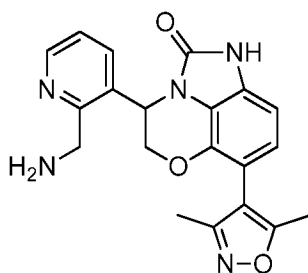
3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Указанное в названии соединение синтезировали в соответствии с процедурой Примера 128, этап 2, заменяя его на диметиламин в качестве исходного материала. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 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); ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺: м/з = 420,2; найдено: 420,1.

Пример 130

Бис(трифторацетат) 4-[2-(аминометил)пиридин-3-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она

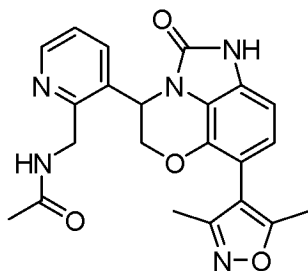


Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (50,0 мг, 0,134 ммоль) в метаноле (25,0 мл) и 6,0 М хлористом водороде в воде (0,250 мл, 1,50 ммоль) в сосуде Парра продували азотом и обрабатывали палладиевым катализатором (28,5 мг, 0,013 ммоль) (10% Pd на углеороде, типа Degussa). Реакционный сосуд загружали до 50 фунт/кв. дюйм водорода и встряхивали в течение 5 ч. Реакционную смесь затем отфильтровывали сквозь целит. Твердые частицы промывали дополнительным метанолом (150 мл) и концентрировали фильтрат для получения неочищенного продукта. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим

0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (39 мг, 48%) в виде рацемической смеси. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6) 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: $m/z = 378,2$; найдено: 378,1.

Пример 131

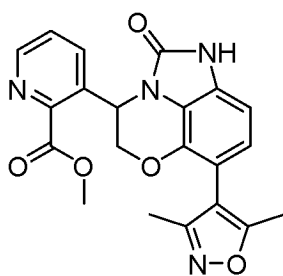
N-({3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-ил}метил)ацетамид



Раствор бис(трифторацетата) 4-[2-(аминометил)пиридин-3-ил]-7-(3, 5-диметилизоксазол-4-ил)-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (35,0 мг, 0,058 ммоль) в метиленхлориде (2,0 мл) обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (50,3 мкл, 0,289 ммоль) и перемешивали. После того, как исходный материал был полностью растворен, реакцию смесь обрабатывали ацетилхлоридом (49,3 мкл, 0,069 ммоль) (добавляли в виде 10% раствора в дихлорметане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью метанола и концентрировали раствор для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (18 мг, 74%) в виде рацемической смеси. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$: $m/z = 420,2$; найдено: 420,1.

Пример 132

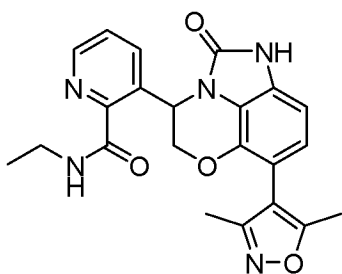
Метил-3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксилат



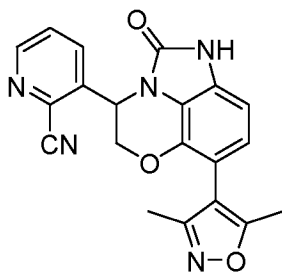
Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (294 мг, 0,7493 ммоль) в метаноле (60,0 мл) обрабатывали одной каплей концентрированной серной кислоты и нагревали в закрытой пробирке в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь затем концентрировали до твердого осадка. Указанный осадок разбавляли с помощью этилацетата (100 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После растворения, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью этилацетата (2х). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (300 мг, 99%) в виде рацемической смеси. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$ (M+H) $^+$: $m/z = 407,1$; найдено: 407,0.

Пример 133

Отдельный энантиомер 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]-*N*-этилпиридин-2-карбоксамид

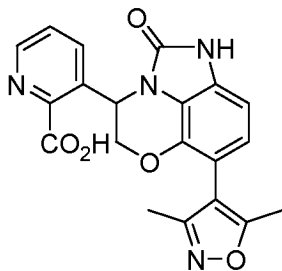


*Этап 1. Разделение изомеров 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила*



Рацемическую смесь 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила отделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Lux Cellulose C2, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя с 60% этанола в гексанах при 18 мл/мин, 90 мг за инъекцию) для получения пика 1 (RT = 9,2 мин) и пика 2 (RT = 15,9 мин). Пик 1 определяли как более активный и применяли для синтеза последующих аналогов.

*Этап 2. Отдельный энантиомер 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]тиридин-2-карбоновой кислоты*



Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (2,23 г, 5,97 ммоль) (Пик 1 с этапа 1) в 6,0 М хлористом водороде в воде (50 мл, 300 ммоль) нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (1,41 г, 60%) в виде отдельного энантиомера. ЖХМС рассчитано для C₂₀H₁₇N₄O₅ (M+H)⁺: м/з = 393,1; найдено: 393,1.

*Этап 3. 3-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]-N-этилпиридин-2-карбоксамид*

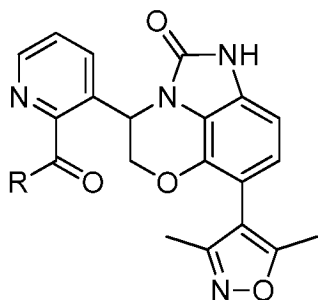
Раствор 3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,0764 ммоль) (с этапа 2) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) обрабатывали этиламиноом (10,8 мкл, 0,191 ммоль), после чего *N,N*-диизопропилэтиламиноом (66,6 мкл, 0,382 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали

гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония [Aldrich №: 226084] (50,7 мг, 0,115 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (23 мг, 71%) в виде отдельного энантиомера. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 420,2$; найдено: 420,2.

Примеры 134-136

Примеры 134-136, приведенные в Таблице 6, синтезировали в виде отдельных энантиомеров в соответствии с процедурой Примера 133.

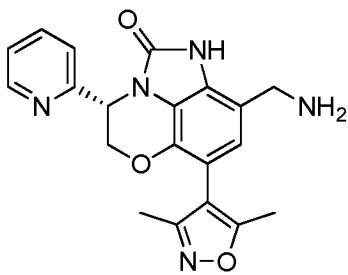
Таблица 6



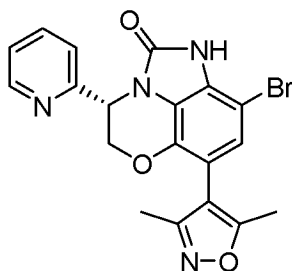
Пр. №	Название	R
134	<i>N</i> -Циклопропил-3-[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид	
135	3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-4-ил]- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	
136	3-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-4-ил]- <i>N</i> -(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид	

Пример 137

Бис(трифторацетат) (4*S*)-9-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она

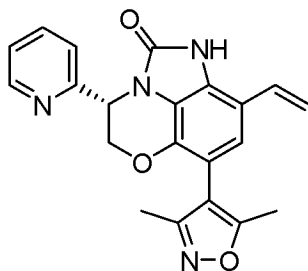


Этап 1. (4*S*)-9-Бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



Раствор (4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (2,50 г, 7,18 ммоль) в тетрагидрофуране (47 мл) обрабатывали *N*-бромсукцинимидом (1,40 г, 7,89 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, в это время реакционную смесь обрабатывали дополнительным *N*-бромсукцинимидом (0,70 г, 3,93 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (50% этилацетат/гексаны к 100% этилацетат) давала желаемый продукт (3,0 г, 98%) в виде отдельного энантиомера. ЖХМС рассчитано для C₁₉H₁₆BrN₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 427,1, 429,1; найдено: 426,8, 428,8.

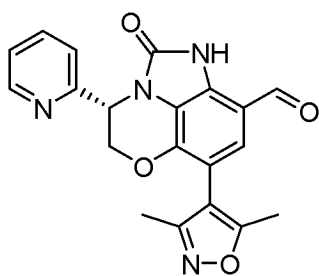
Этап 2. (4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-винил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



Смесь (4*S*)-9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-она (3,00 г, 7,02 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (2,14 мл, 12,6 ммоль), [1,1'-

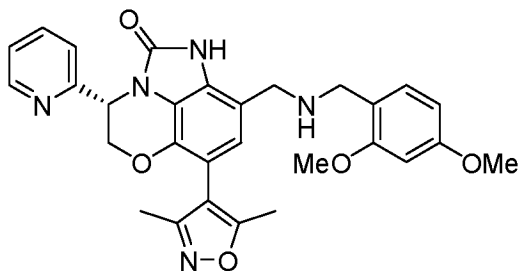
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (570 мг, 0,70 ммоль), и карбоната калия (2,90 г, 21 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (20 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь затем выливали в воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Экстракты промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (40% этилацетат/гексаны к 90% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (1,69 г, 64%) в виде отдельного энантиомера. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 375,1; найдено: 375,1.

Этап 3. (4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегид



Смесь (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-9-винил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (1690 мг, 4,51 ммоль) в воде (7,8 мл) и тетрагидрофуране (104 мл) обрабатывали метапериодатом натрия (2,90 г, 13,5 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (50% этилацетат/гексаны к 100% этилацетат/гексаны) давала желаемый продукт (0,797 г, 47%) в виде отдельного энантиомера. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 377,1; найдено: 376,9.

Этап 4. (4S)-9-{(2,4-Диметоксибензил)амино}метил}-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



Раствор (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбальдегида (250 мг, 0,664 ммоль) в этаноле (12,5 мл) обрабатывали 1-(2,4-диметоксифенил)метанаминном [Aldrich №: 432725]

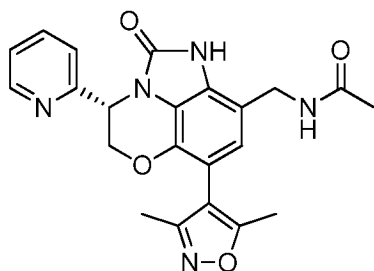
(150 мкл, 0,996 ммоль) и уксусной кислотой (20,0 мкл, 0,352 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали цианоборгидридом натрия (210 мг, 3,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили уксусной кислотой (1 мл) и разбавляли с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения желаемого продукта (0,40 г, 97%) в виде отдельного энантиомера, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{30}N_5O_5$ (M+H)⁺: м/з = 528,2; найдено: 528,0.

Этап 5. Бис(трифторацетат) (4S)-9-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-она

Раствор (4S)-9-{(2,4-диметоксибензил)амино}метил}-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (70,0 мг, 0,133 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) и воде (30 мкл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали для получения твердого осадка. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (66 мг, 82%) в виде отдельного энантиомера. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,28 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,18 (уш с, 2H), 7,80 (ддд, *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); ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺: м/з = 378,2; найдено: 378,0.

Пример 138

Трифторацетат *N*-{[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}ацетамида



Раствор бис(трифторацетата) (4S)-9-(аминометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (10,0 мг, 0,0265

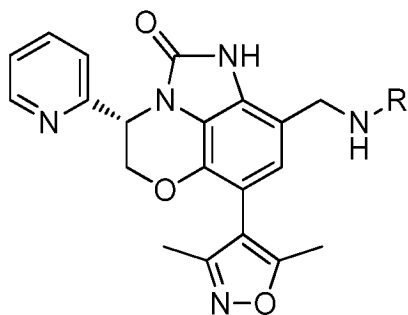
ммоль) в метиленхлориде (1,00 мл) обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (13,8 мкл, 0,0795 ммоль), после чего ацетилхлоридом, (2,26 мкл, 0,0318 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали для получения твердого осадка. Очистка посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт (9 мг, 81%) в виде отдельного энантиомера. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- 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 (ддд, $J = 7,7, 7,7, 1,8$ 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$: $m/z = 420,2$; найдено: 420,0.

Примеры 139-143

Примеры 139-142 в Таблице 7 синтезировали в виде отдельных энантиомеров в соответствии с процедурой Примера 138.

Пример 143 в Таблице 7 синтезировали в соответствии с процедурой Примера 128, Этап 2.

Таблица 7



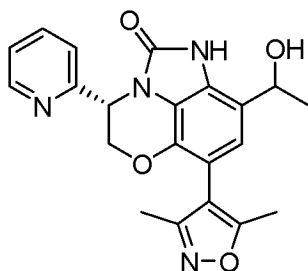
Пр. №	Название	R
139	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i>)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}-2-фенилацетамид	
140	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i>)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}-2-метоксацетамид	
141	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i>)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}метансульфонамид	
142	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i>)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}- <i>N'</i> -изопропилмочевина	
143	2-(Диметиламино)- <i>N</i> -{[(4 <i>S</i>)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4- <i>de</i>][1,4]бензоксазин-9-ил]метил}ацетамид	

Пример 144А

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-гидроксиэтил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 1)

Пример 144В

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-гидроксиэтил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1H)-он (Диастереоизомер 2)



Раствор (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-9-карбальдегида (1,30 г, 3,45 ммоль) (отдельный энантиомер из Примера 137, этап 3) в тетрагидрофуране (30,0 мл) обрабатывали 3,0 М йодидом метилмагния в диэтиловом эфире (4,03 мл, 12,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата, промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя с градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% гидроксида аммония, при скорости потока 60 мл/мин) давала желаемый продукт в виде диастереоизомеров. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка Chiralcel AD-H, 20 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя с помощью 50% этанола в гексанах при 12 мл/мин, 45 мг за инъекцию) для получения Пика 1 (Диастереоизомер 1, RT = 10,2 мин) и Пика 2 (Диастереоизомер 2, RT = 12,6 мин).

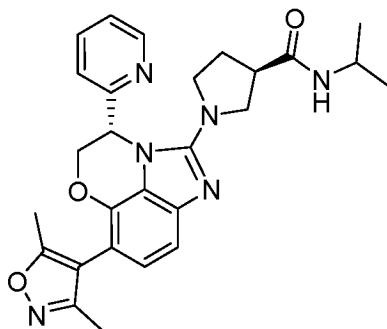
Диастереоизомер 1, Пик 1: ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (уш с, 1H), 8,51 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,78 (ддд, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 7,3, 5,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,21 (уш с, 1H), 4,95 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,76 (дд, $J = 11,4, 1,5$ 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); ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H)⁺: $m/z = 393,2$; найдено: 393,0.

Диастереоизомер 2, Пик 2: ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*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,

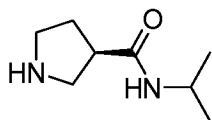
3H); ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 393,2$; найдено: 393,1.

Пример 145

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-de][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-изопропилпирролидин-3-карбоксамид



Этап 1. (3R)-N-Изопропилпирролидин-3-карбоксамид



К (3R)-1-(*мет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоте (150 мг, 0,70 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,4 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (94 мг, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, с последующим добавлением гидрохлорида *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (150 мг, 0,77 ммоль). Смесь затем перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 2-пропанамин (59 мкл, 0,69 ммоль), а смесь перемешивали в течение ночи. Смесь затем разбавляли с помощью этилацетата и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью дополнительного этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 2 для получения желаемого вос-защищенного интермедиата. Фракции продукта концентрировали и обрабатывали с помощью 4,0 М хлористого водорода в 1,4-диоксане (2,0 мл) в течение 30 мин, в это время смесь концентрировали и растворяли в DCM/MeOH и обрабатывали со смолой тризамин (Silicycle) в течение 30 мин. Полученную смесь отфильтровывали, а растворы выпаривали для получения желаемого соединения (63 мг, 58%) которое применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС расщ. для $C_8H_{17}N_2O$ (M+H)⁺: $m/z = 157,1$; найдено: 157,2.

Этап 2. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-изопропилпирролидин-3-карбоксамид

Триэтиламин (110 мкл, 0,79 ммоль) и (3R)-N-изопропилпирролидин-3-карбоксамид (120 мг, 0,74 ммоль) добавляли к раствору (4S)-2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина (66,0 мг, 0,18 ммоль) в N-метилпирролидиноне (1,5 мл), а получаемую смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 5 мин. Смесь разбавляли с помощью метанола и дважды очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения, (8,9 мг, 10%). ЖХМС расщ. для C₂₇H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 487,2; найдено: 487,3. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО) 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).

Пример 146А

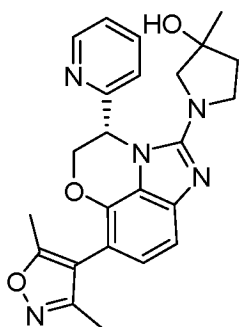
1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпирролидин-3-ол (Диастереоизомер 1)

Пример 146В

1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпирролидин-3-ол (Диастереоизомер 2)

Пример 146С

1-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпирролидин-3-ол (Смесь диастереоизомеров)



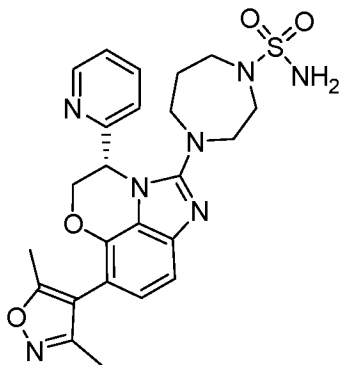
Триэтиламин (0,76 мл, 5,5 ммоль) и 3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорид (563 мг, 4,09 ммоль) добавляли к (4*S*)-2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазину (100 мг, 0,27 ммоль) в *N*-метилпирролидиноне (3 мл), а получаемую смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Смесь затем разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС в буфере с pH 2, затем с помощью препаративной LCМС в буфере с pH 10 для получения указанного в названии соединения в виде смеси диастереомеров (47,1 мг, 40%). ЖХМС рассч. для C₂₄H₂₆N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 432,2; найдено: 432,2. Изомеры разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 20% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, время удержания: 30 мин, время пика: 23,0 и 25,7 мин.

Пример 146А, Пик 1, 12,6 мг, 11%, ЖХМС рассч. для C₂₄H₂₆N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 432,2; найдено: 432,2.

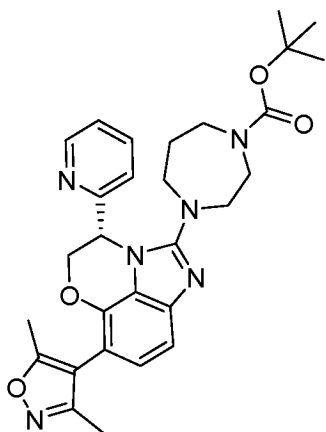
Пример 146В, Пик 2, 12,6 мг, 11%, ЖХМС рассч. для C₂₄H₂₆N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 432,2; найдено: 432,2.

Пример 147

4-[(4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-сульфонамид

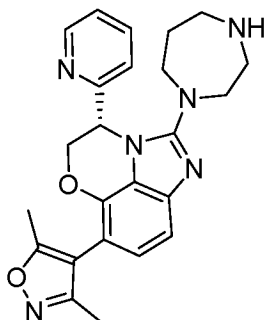


Этап 1. трет-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилат



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 146, заменяя его на *tert*-бутил 1,4-дiazепан-1-карбоксилат. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10 для получения указанного в названии соединения (63 мг, 36%). ЖХМС расщ. для $C_{29}H_{35}N_6O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 531,3$; найдено: 531,3.

Этап 2. (4*S*)-2-(1,4-Дiazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин



tert-Бутил-4-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (53 мг, 0,10 ммоль) обрабатывали раствором 4,0 М хлористого водорода в 1,4-диоксане (2,0 мл) в течение 10 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10 для получения указанного в названии соединения (28,5 мг, 66%). ЖХМС расщ. для $C_{24}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 431,2$; найдено: 431,3.

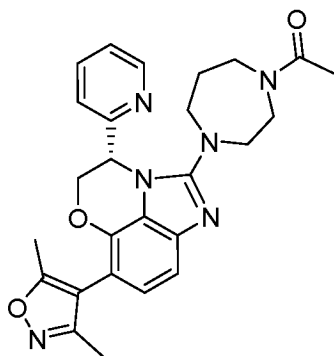
Этап 3. 4-[(4*S*)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-сульфонамид

(4*S*)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*де*][1,4]бензоксазин (5,8 мг, 0,013 ммоль) и сулфамид (7,8 мг, 0,081 ммоль) растворяли в пиридине (0,71 мл), а раствор нагревали при 120°C в течение 3 мин в микроволновой печи. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью

препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10 для получения указанного в названии соединения (5,1 мг, 74%). ЖХМС расщ. для $C_{24}H_{27}N_7O_4S$ (M+H)⁺: $m/z = 510,2$; найдено: 509,7.

Пример 148

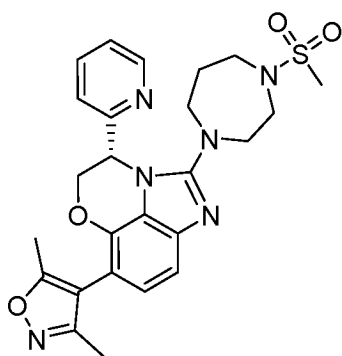
(4S)-2-(4-Ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин



К раствору (4S)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина (5,0 мг, 0,012 ммоль) в метиленхлориде (0,44 мл), добавляли триэтиламин (8,1 мкл, 0,058 ммоль), после чего ацетилхлорид (1,6 мкл, 0,023 ммоль), а смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь затем разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10 для получения указанного в названии соединения (3,5 мг, 64%). ЖХМС расщ. для $C_{26}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 473,2$; найдено: 473,3.

Пример 149

(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(метилсульфонил)-1,4-дiazепан-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин

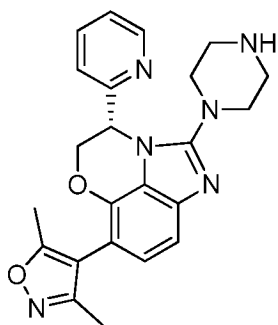


Триэтиламин (8,1 мкл, 0,058 ммоль) добавляли к раствору (4S)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина (5,0 мг, 0,012 ммоль) в метиленхлориде (0,44 мл), а смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли метансульфонилхлорид (1,8 мкл, 0,023 ммоль), а смесь

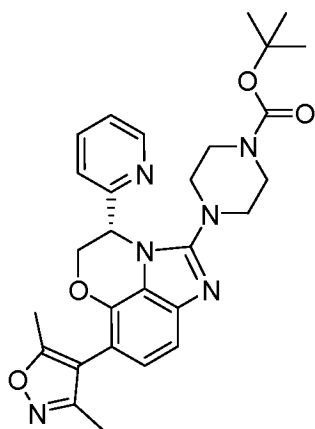
перемешивали в течение 5 мин при 0°C. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения (3,8 мг, 64%). ЖХМС рассч. для C₂₅H₂₉N₆O₄S (M+H)⁺: m/z = 509,2; найдено: 509,2.

Пример 150

Тригидрохлорид (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперазин-1-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина



Этап 1. трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 146, заменяя его на *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения продукта. ЖХМС рассч. для C₂₈H₃₃N₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 517,3; найдено: 517,4.

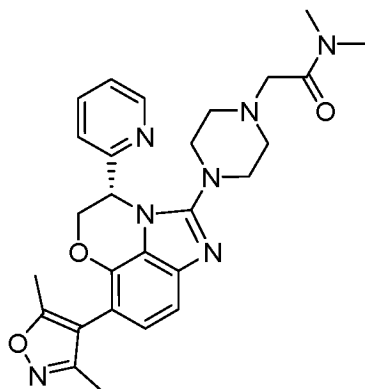
Этап 2. Тригидрохлорид (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперазин-1-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазина

трет-Бутил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (45 мг, 0,087 ммоль) перемешивали в 4 N HCl в диоксанах (3 мл) и метаноле (2 мл) в течение 30 мин, в это время раствор выпаривали для получения указанного в названии соединения (45 мг,

92%). ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 417,2$; найдено: 417,3.

Пример 151

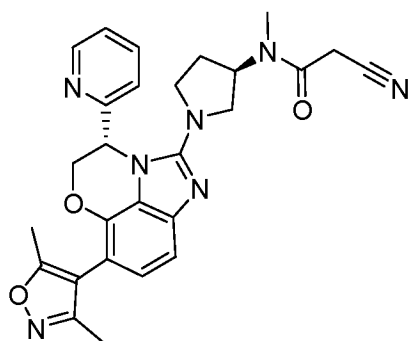
2-{4-[(4S)-7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил}-*N,N*-диметилацетамид



К раствору тригидрохлорида (4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-пиперазин-1-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина (10 мг, 0,03 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) добавляли карбонат калия (18 мг, 0,13 ммоль), после чего 2-хлор-*N,N*-диметилацетамид (2,7 мкл, 0,026 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 мин. Смесь затем нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения, (3,7 мг, 30%). ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 502,2$; найдено: 502,3.

Пример 152

2-Циано-*N*-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-*N*-метилацетамид

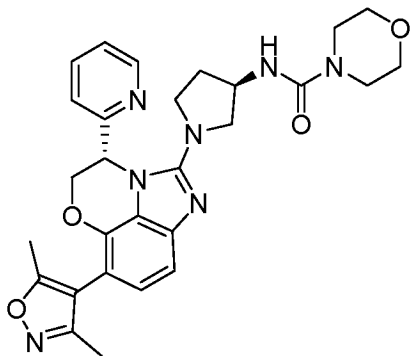


Триэтиламин (8,2 мкл, 0,059 ммоль) и этанол (1,0 мл) добавляли к раствору (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]-*N*-метилпирролидин-3-амина (8,5 мг, 0,020 ммоль) в метиленхлориде (0,50 мл), с последующим добавлением 3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-3-оксопропаннитрила (7,2 мг, 0,039 ммоль), а смесь перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре. Смесь затем разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения (1,4 мг, 14%). ЖХМС расщ. для $C_{27}H_{28}N_7O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 498,2$; найдено: 498,3.

Пример 153

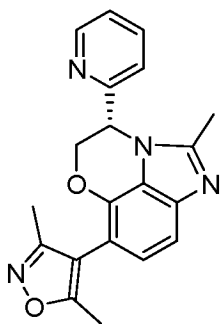
***N*-{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}морфолин-4-карбоксамид**



К раствору тригидрохлорида (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амин (35 мг, 0,068 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл), добавляли триэтиламин (18 мкл, 0,13 ммоль), после чего морфолин-4-карбамоилхлорид (10 мкл, 0,1 ммоль), а смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 для получения указанного в названии соединения, (4,1 мг, 30%). ЖХМС расщ. для $C_{28}H_{32}N_7O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 530,2$; найдено: 530,3.

Пример 154

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин



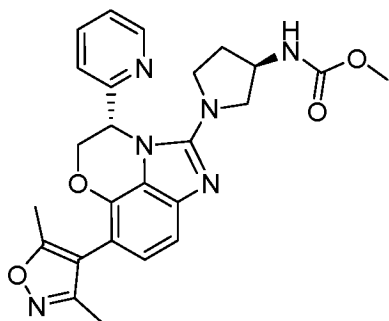
Смесь

2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина (45 мг, 0,12 ммоль), 2,0 М хлорида метилцинка в ТГФ (310 мкл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,006 ммоль) в ТГФ (2

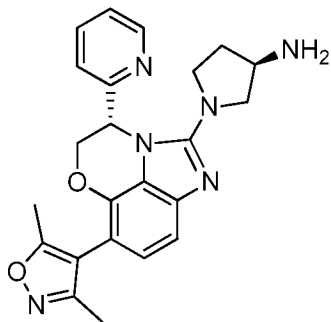
мл) нагревали под азотом в микроволновой печи при 150°C в течение 5 мин. Очистка с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 давала указанное в названии соединение (21 мг, 49%). ЖХМС расщ. для C₂₀H₁₉N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 347,1; найдено: 347,2. ЯМР ¹H (300 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (д, *J* = 4,8 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).

Пример 155

Метил{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамат



*Этап 1. Тригидрохлорид (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амин*



(4*S*)-2-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин (300 мг, 0,8 ммоль), *трет*-бутил (3*R*)-пирролидин-3-илкарбамат (4,57 г, 24,5 ммоль) и триэтиламин (570 мкл, 4,1 ммоль) перемешивали в *N*-метилпирролидиноне (10 мл) и нагревали до 150°C в микроволновой печи в течение 5 мин. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (pH 10) давала желаемый вос-защищенный интермедиат. Обработка с помощью 4 N HCl в диоксанах/метаноле и последующее испарение растворов давали указанное в названии соединение (36 мг, 100%). ЖХМС расщ. для C₂₃H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 417,2; найдено: 417,3.

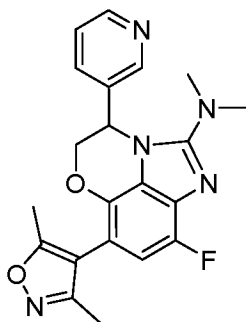
*Этап 2. Метил{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-*

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамат

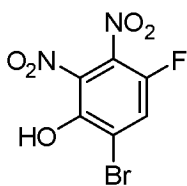
Тригидрохлорид (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амина (35 мг, 0,068 ммоль) перемешивали в метиленхлориде (1,0 мл) с триэтиламино (47 мкл, 0,34 ммоль), с последующим добавлением метилхлорформиата (10 мкл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали. Очистка с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10 давала указанное в названии соединение (24 мг, 75%). ЖХМС расч. для C₂₅H₂₇N₆O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 475,2; найдено: 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).

Пример 155

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-*N,N*-диметил-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин

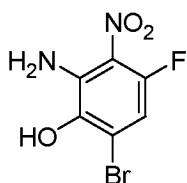


Этап 1. 6-Бром-4-фтор-2,3-динитрофенол



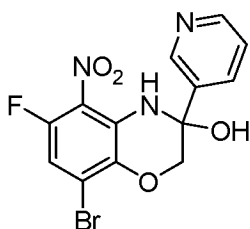
К раствору 2-бром-4-фтор-5-нитрофенола (4,0 г, 17 ммоль) в метиленхлориде (29,5 мл), добавляли 2,0 М азотную кислоту в DCM (25 мл), а смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь выливали в холодную воду и экстрагировали с помощью метиленхлорида для получения продукта.

Этап 2. 2-Амино-6-бром-4-фтор-3-нитрофенол



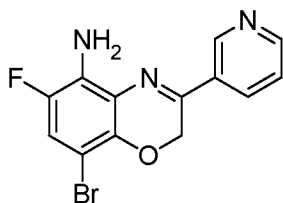
6-Бром-4-фтор-2,3-динитрофенол (4,4 г, 16 ммоль) перемешивали в метаноле (88 мл) и 12,0 М хлористом водороде в воде (40 мл), с последующим добавлением дигидрата хлорида олова (11 г, 47 ммоль), а смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой отделяли и концентрировали. Очистка на силикагеле, элюируя с этилацетатом в гексанах, давала аминный продукт.

Этап 3. 8-Бром-6-фтор-5-нитро-3-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ол



2-Амино-6-бром-4-фтор-3-нитрофенол (500 мг, 2,0 ммоль) и карбонат калия (780 мг, 5,7 ммоль) перемешивали в ацетоне (8 мл) в течение 15 мин с последующим добавлением 2-бром-1-пиридин-3-илэтанон гидробромида (530 мг, 1,9 ммоль) за период времени 5 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и выливали в воду. Водную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Очистка на силикагеле, элюируя с этилацетатом в гексанах, давала бициклический продукт. ЖХМС расщ. для $C_{13}H_{10}BrFN_3O_4 (M+H)^+$: $m/z = 370,0$; найдено: 370,0.

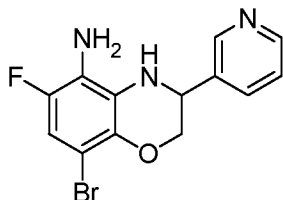
Этап 4. 8-Бром-6-фтор-3-пиридин-3-ил-2H-1,4-бензоксазин-5-амин



Железо (91 мг, 1,6 ммоль) добавляли к смеси 8-бром-6-фтор-5-нитро-3-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ола (121,0 мг, 0,3269 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) и нагревали в течение ночи при 60°C. Смесь экстрагировали с помощью

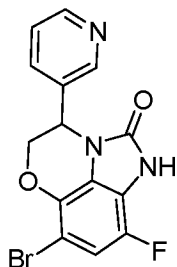
этилацетата и концентрировали органический слой. Очистка на силикагеле, элюируя с этилацетатом в гексанах, давала продукт. ЖХМС рассч. для $C_{13}H_{10}BrFN_3O$ (M+H)⁺: $m/z = 322,0$; найдено: 322,0.

Этап 5. 8-Бром-6-фтор-3-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-5-амин



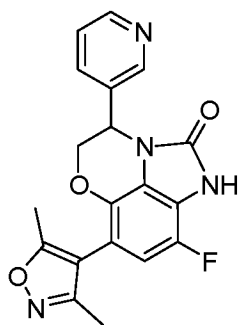
Тетрагидроборат натрия (44 мг, 1,2 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-фтор-3-пиридин-3-ил-2H-1,4-бензоксазин-5-амина (190 мг, 0,58 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (1 мл) и нагревали при 90°C в течение 15 минут. Смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические растворители выпаривали, чтобы получить продукт. ЖХМС рассч. для $C_{13}H_{12}BrFN_3O$ (M+H)⁺: $m/z = 324,0$; найдено: 324,0.

Этап 6. 7-Бром-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



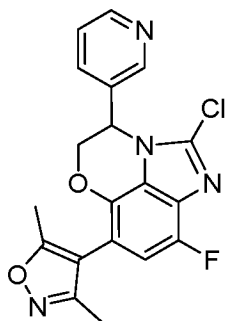
Триэтиламин (140 мкл, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-фтор-3-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-5-амина (160 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (6,0 мл), с последующим добавлением трифосгена (60 мг, 0,2 ммоль), а смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические экстракты промывали соляным раствором и концентрировали. Очистка на силикагеле, элюируя с этилацетатом в гексанах, давала указанное в названии соединение. ЖХМС рассч. для $C_{14}H_{10}BrFN_3O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 350,0$; найдено: 350,0.

Этап 7. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



7-Бром-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (50 мг, 0,14 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)(трифтор)борат(1-) калия (43 мг, 0,21 ммоль), [1,1'-*bis*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль), и карбонат калия (39 мг, 0,28 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (1,1 мл) и воде (0,28 мл) в потоке газообразного азота в течение 5 мин. Смесь затем нагревали до 90°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические экстракты собирали и выпаривали для получения желаемого соединения. ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₆FN₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 367,1; найдено: 367,1.

*Этап 8. 2-Хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин*



Фосфорилхлорид (1,5 мл, 16 ммоль) добавляли в пробирку, закрытую с 7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-оном (32 мг, 0,087 ммоль), а смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Смесь гасили ледяной водой, разбавляли NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические экстракты собирали и выпаривали, чтобы получить указанное в названии соединение. ЖХМС расщ. для C₁₉H₁₅ClFN₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 385,1; найдено: 385,1.

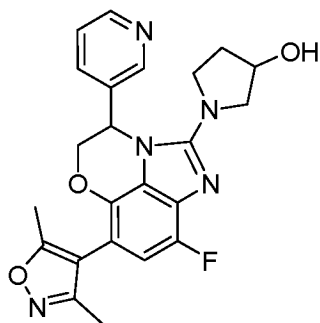
*Этап 9. 7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-N,N-диметил-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амин*

Триэтиламин (16 мкл, 0,12 ммоль) и диметиламин (0,2 мл, 4 ммоль) добавляли к 2-

хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) в *N*-метилпирролидиноне (0,41 мл) и нагревали смесь в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10, чтобы получить указанное в названии соединение (3,0 мг, 19%). ЖХМС расч. для C₂₁H₂₁FN₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 394,2; найдено: 394,1.

Пример 157

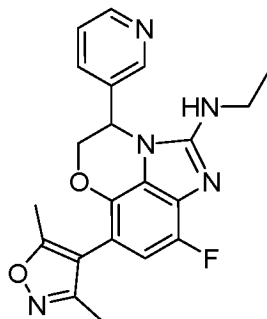
1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол



Триэтиламин (16 мкл, 0,12 ммоль) и 3-пирролидинол (0,2 мл, 3 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) в *N*-метилпирролидинон (0,41 мл) и нагревали смесь в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 10, чтобы получить указанное в названии соединение (2,4 мг, 14%). ЖХМС расч. для C₂₃H₂₃FN₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 436,2; найдено: 436,1.

Пример 158

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-амин



Триэтиламин (16 мкл, 0,12 ммоль) и этиламин (0,2 мл, 3 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазину (15 мг, 0,040 ммоль) в *N*-метилпирролидиноне (0,41 мл) и нагревали смесь в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли с помощью

метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10, чтобы получить указанное в названии соединение (3,0 мг, 19%). ЖХМС расщ. для $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 394,2$; найдено: 394,1.

Пример 159А

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол (Диастереоизомер 1)

Пример 159В

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол (Диастереоизомер 2А)

Пример 159С

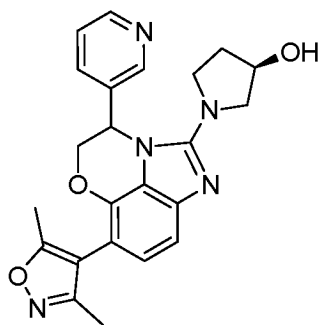
(3R)-1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол (Диастереоизомер 2В)

Пример 159D

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол (Диастереоизомер 3)

Пример 159Е

(3R)-1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол (Смесь диастереоизомеров)



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 157, заменяя его на 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин и 3R-пирролидинол. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10, чтобы получить указанное в названии соединение в виде смеси диастереомеров (13,3 мг, 75%). ЖХМС расщ. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 418,2$; найдено: 418,2. Изомеры разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной

колонке с применением следующих условий: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 45% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, Загрузка: 5,0 мг в 900 мкл, время удержания: 18 мин, время пика: 12,0, 14,0 и 16,0 мин.

Пример 159А, Пик 1, ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 418,2$; найдено: 418,2.

Пик 2 выделяли в виде 2 диастереомеров и дополнительно разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-4 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 30% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, Загрузка: 1,5 мг в 900 мкл, время удержания: 23 мин, время пика: 18,5 и 20,0 мин.

Пример 159В, Пик 2А, ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 418,2$; найдено: 418,2.

Пример 159С, Пик 2В, ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 418,2$; найдено: 418,2.

Пример 159D, Пик 3, ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 418,2$; найдено: 418,2.

Примеры 160А

1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол

Примеры 160В

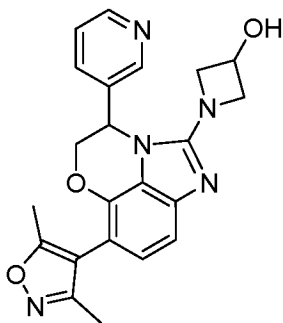
1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол

Примеры 160С

1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол

Примеры 160D

1-[7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол



Указанное в названии соединение получали с помощью способов, аналогично Примеру 157, заменяя его на 2-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин, азетидин-3-олгидрохлорид и увеличивая время реакции до 60 мин. Смесь разбавляли с помощью метанола и очищали с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с рН 10 для получения указанного в названии соединения в виде рацемической смеси (16 мг, 23%). ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; найдено: 404,2. Изомеры разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке с применением следующих условий: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 мкм, 21, 2x250 мм, Подвижная фаза: 45% EtOH/Гексаны, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин, Загрузка: 2,0 мг в 900 мкл, время удержания: 24 мин, время пика: 12,0, 14,0, 16,0 и 21,0 мин.

Пример 160А, Пик 1, ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; найдено: 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).

Пример 160В, Пик 2, ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; найдено: 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).

Пример 160С, Пик 3, ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; найдено: 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),

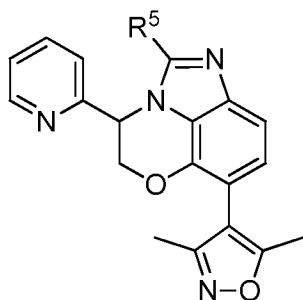
4,36 (дд, $J = 11,6, 2,9$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J = 11,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,67 (дд, $J = 11,5, 4,2$ Гц, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,17 (дд, $J = 14,3, 4,2$ Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Пример 160D, Пик 4, ЖХМС расщ. для $C_{22}H_{22}N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 404,2$; найдено: 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).

Примеры 161-251

Соединения Примеров 161-251 представлены в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

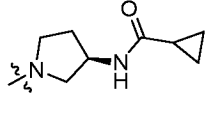
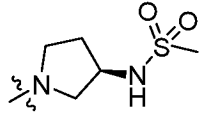
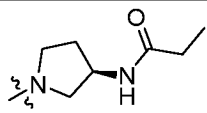
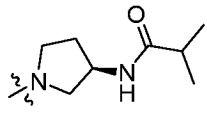
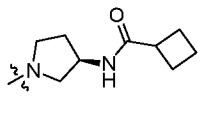
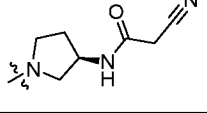
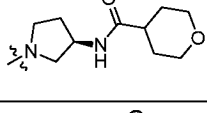
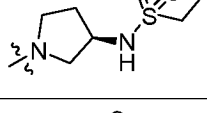
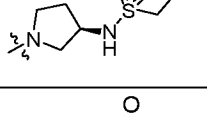
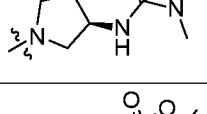
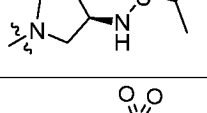
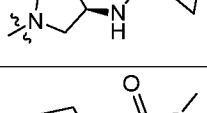
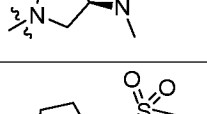
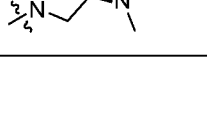


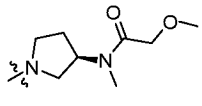
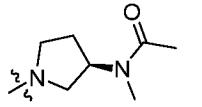
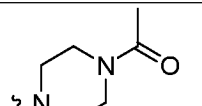
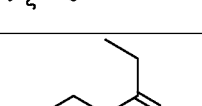
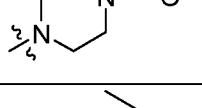
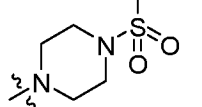
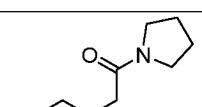
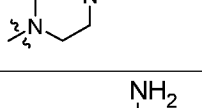
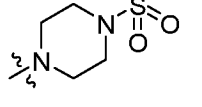
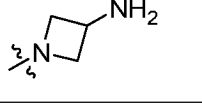
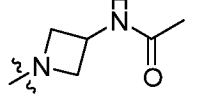
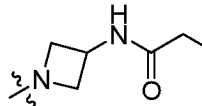
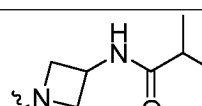
Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
161	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолин-4-ил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
162	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-2-пирролидин-1-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
163	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
164	(4S)-2-азетидин-1-ил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
165	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ол		25
166	4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-1-метилпиперазин-2-он		25
167	этил-4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат		25

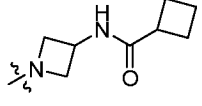
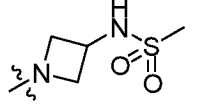
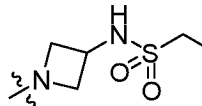
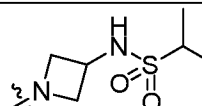
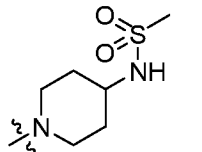
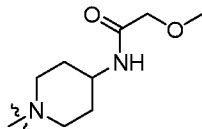
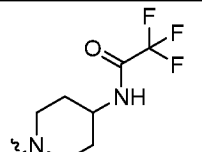
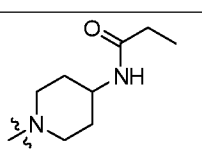
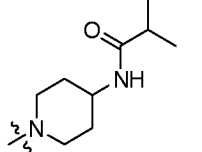
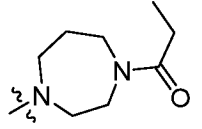
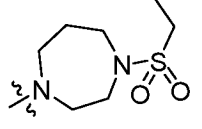
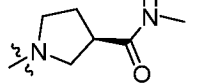
Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
168A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол		25
168B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-3-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ол		25
169	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ол		25
170A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ол		25
170B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-3-ол		25
171	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпиперидин-4-амин		25
172	4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-2-он		25
173	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
174	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
175	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил		25
176	{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}метанол		25
177	2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанол		25
178	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
179	(4S)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25

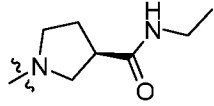
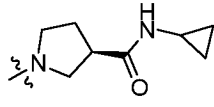
Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
180A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин		25
180B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин		25
181A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-амин		25
181B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-амин		25
182A	трет-бутил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} карбамат		25
182B	трет-бутил{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} карбамат		25
183	(4S)-2-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
184	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
185	2-[[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил](метил)амино]этанол		25
186	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин		25
187	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N,N-диметил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-амин		25
188	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид		25
189	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид		25
190	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}ацетамид		25
191	2-{4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамид		25
192	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25

Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
193А	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[(8aS)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
193В	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[(8aR)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		25
194	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-4-метилпиперидин-4-ол		25
195	4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-3-метилпиперазин-2-он		25
196	трет-бутил{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}карбамат		25
197	трет-бутил 4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилат		25
198	2-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этанол		25
199	трет-бутил(2-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]амино}этил)карбамат		25
200	N-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]этан-1,2-диамин		150
201А	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}ацетамид		25
201В	N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}ацетамид		25
202А	тригидрохлорид (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амин		150
202В	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-амин тригидрохлорид		150
203	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2,2,2-трифторацетамид		148
205	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метоксиацетамид		148

Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
206	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклопропанкарбоксамид		148
207	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		149
208	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропанамид		148
209	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метилпропанамид		148
210	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклобутанкарбоксамид		148
211	2-циано-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} ацетамид		152
213	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид		148
214	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} этансульфонамид		149
215	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропан-1-сульфонамид		149
216	N'-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N,N-диметилмочевина		153
217	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} пропан-2-сульфонамид		149
218	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид		149
219	метил{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил} метилкарбамат		155
220	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилметансульфонамид		149

Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
221	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-2-метокси-N-метилацетамид		148
222	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилацетамид		148
224	(4S)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
225	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
226	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		149
228	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		151
229	4-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперазин-1-сульфонамид		147
230	1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-амин тригидрохлорид		150
231	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}ацетамид		148
232	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}пропанамид		148
233	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}-2-метилпропанамид		148
234	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}-2-метоксиацетамид		148
235	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}циклопропанкарбоксамид		148

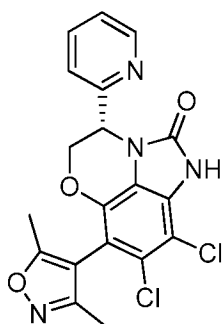
Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
236	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}циклобутанкарбоксамид		148
237	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}метансульфонамид		149
238	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}этансульфонамид		149
239	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]азетидин-3-ил}пропан-2-сульфонамид		149
240	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}метансульфонамид		149
241	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}-2-метоксиацетамид		149
242	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифторацетамид		148
243	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}пропанамид		148
244	N-{1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пиперидин-4-ил}пропанамид		148
246	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-пропионил-1,4-дiazепан-1-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		148
248	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-[4-(этилсульфонил)-1,4-дiazепан-1-ил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин		149
249	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-метилпирролидин-3-карбоксамид		145

Пр. №	Название	R ⁵	Процедура*
250	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]-N-этилпирролидин-3-карбоксамид		145
251	(3R)-N-циклопропил-1-[(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2-ил]пирролидин-3-карбоксамид		145

*Число в этом столбце указывает номер Примера процедуры, применяемой для получения соединения.

Пример 252

Бистрифторацетат (4S)-8,9-дихлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она



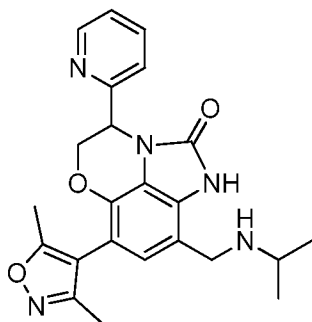
Смесь

(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-

дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-она (35 мг, 0,10 ммоль), *N*-хлорсукцинимид (15 мг, 0,11 ммоль) и тетрагидрофурана (1,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали, концентрировали, очищали на силикагеле и элюировали с помощью 40% EtOAc в гексане. Очистка с помощью препаративной ЖХМС с применением буфера с pH 2 давала указанное в названии соединение в виде бистрифторацетатной соли. ЖХМС расч. для C₁₉H₁₅Cl₂N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 417,0; найдено: 417,2.

Пример 253

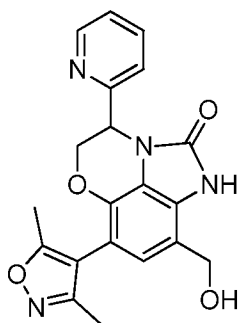
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-[(изопропиламино)метил]-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он



7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-9-карбальдегид (15 мг, 0,04 ммоль) из Примера 137, Этап 3, перемешивали в метаноле (1,0 мл) с 2-пропанаминном (10, мкл, 0,12 ммоль), с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (7,5 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем разбавляли с помощью метанола. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (pH 10) давала указанное в названии соединение. ЖХМС рассч. для C₂₃H₂₆N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 420,2; найдено: 420,1.

Пример 254

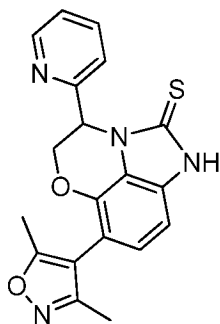
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-9-(гидроксиметил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он



7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-9-карбальдегид (15 мг, 0,040 ммоль) из Примера 137, Этап 3, перемешивали в этаноле (0,58 мл), с последующим добавлением тетрагидробората натрия (2,3 мг, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (pH 10) давала указанное в названии соединение. ЖХМС рассч. для C₂₀H₁₉N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 379,1; найдено: 379,2.

Пример 255

7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-тион



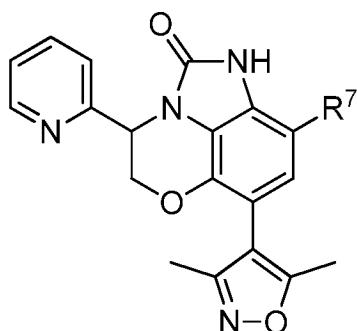
7-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (50 мг, 0,1 ммоль) из Примера 13 перемешивали в 1,4-

диоксане (2 мл) и добавляли 2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан [Aldrich №: 227439] (58 мг, 0,14 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч и концентрировали. Очистка с помощью препаративной ЖХМС (pH 10) давала указанное в названии соединения. ЖХМС расч. для C₁₉H₁₇N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 365,1; найдено: 365,1.

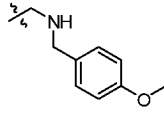
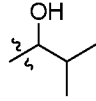
Примеры 256-269В

Экспериментальные процедуры, применяемые для получения соединений Примеров 256-269В, кратко изложены в Таблице 9 ниже.

Таблица 9



Пр. №	Название	R ⁷	Процедура*
256	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
257	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
258	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
259	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(6-гидроксипиридин-3-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
260	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(2-гидроксипиридин-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
261	(4S)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(2-гидроксипиридин-3-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		43
262	9-(анилинометил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		253

Пр. №	Название	R ⁷	Процедура*
263	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-{(4-метоксибензил)амино}метил}-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		253
264	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-(1-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он		144
265A	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	F	155
265B	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-фтор-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	F	155
266A	9-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Cl	36
266B	9-хлор-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Cl	36
267A	9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Br	36
267B	9-бром-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Br	36
268	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9-метил-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-2(1H)-он	Me	37
269A	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбонитрил	CN	42
269B	7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-4-пиридин-2-ил-1,2,4,5-тетрагидроимидазо[1,5,4-де][1,4]бензоксазин-9-карбонитрил	CN	42

*Число в этом столбце указывает номер Примера процедуры, применяемой для получения соединения.

Аналитические данные

Данные ЯМР ¹H (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 или спектрометр Varian (или Mercury) 300) и масс-спектральные данные ЖХМС (МС) в случае соединений Примеров 47А-51, 75-87, 104-108, 110-119, 134-136 и 139-143 приведены ниже в Таблице 10.

Таблица 10

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
47А	419,1	
47В	419,1	
48А	435,1	
48В	435,1	
49	366,1	ЯМР ¹ H (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,

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		1H), 4,33 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).
50	465,1	ЯМР ¹ H (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 ¹ H (400 МГц, ДМСО) 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 ¹ H (400 МГц, ДМСО) 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 (дд, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 4,52 – 4,39 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H)
77	392,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 10,78 (с, 1H), 6,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,75 (д, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,06–4,00 (м, 1H), 3,97 – 3,90 (м, 1H), 3,67 – 3,49 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,7-1,58 (м, 4H), 1,37 (с, 1H).
78	367,0	ЯМР ¹ H (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).
79	433,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 10,61 (с, 1H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,30 (шс, 1H), 4,74 – 4,59 (м, 2H), 4,43 – 4,32 (м, 1H), 3,99 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (м, 1H), 3,44 – 3,26 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,69 – 1,39 (м, 4H), 1,32 – 1,17 (м, 1H), 0,83 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,74 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
80	440,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,01 (с, 1H), 8,46 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 6,7, 4,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,71 (дд, J = 11,4, 1,9 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).
81	429,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,45 (с, 1H), 8,86 – 8,78 (м, 1H), 8,56 – 8,48 (м, 1H), 8,12 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,1, 0,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 6,6, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,82 (дд, J = 11,5, 1,9 Гц, 1H), 4,57 – 4,44 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).
82	497,2	
83	530,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,52 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,57 – 8,45 (м, 1H), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 7,0, 5,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,82 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,55 – 4,44 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).
84	427,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 10,61 (с, 1H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,30 (шс, 1H), 4,74 – 4,59 (м, 2H), 4,43 – 4,32 (м, 1H), 3,99 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,80 – 3,66 (м, 1H), 3,44 – 3,26 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,69 – 1,39 (м, 4H), 1,32 – 1,17 (м, 1H), 0,83 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,74 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
85	429,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,17 (с, 3H), 8,58 – 8,46 (м, 1H), 7,80 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,44 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,81 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,50 (дд, J = 11,5, 3,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).
86	447,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,62 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,86 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 7,78 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,79 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,55 – 4,44 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).
87	430,1	ЯМР ¹ H (400 МГц, ДМСО) δ 11,19 (с, 1H), 8,85 (шс, 1H), 8,53 – 8,44 (м, 1H), 7,79 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 7,2, 5,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,77 (дд, J = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,81 – 3,70 (м, 2H), 3,37 – 3,25 (м, 2H),

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		2,78 – 2,60 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
104	414,2	
105	400,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,56 (ддд, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J = 7,6, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,19 – 6,07 (м, 1H), 4,91 (дд, J = 11,6, 1,4 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 4,32 – 4,22 (м, 1H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,84 – 3,73 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).
106A	402,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,83 – 7,67 (м, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 2H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,95 – 4,90 (м, 1H), 4,61 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 2H), 3,51 – 3,37 (м, 1H), 3,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,01 – 2,77 (м, 3H), 2,32 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,25 – 2,14 (м, 1H), 2,13 (с, 3H).
106B	402,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,85 – 6,75 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,71 – 4,58 (м, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,13 (с, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,89 (с, 2H).
107	414,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,68 (м, 1H), 7,44 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 6,9, 5,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,4, 4,6 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 14,3, 8,0 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,19 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 4,87 – 4,82 (м, 1H), 4,78 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,7, 2,7 Гц, 3H), 4,60 – 4,23 (м, 2H), 2,29 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 2,19 – 2,11 (м, 3H).
108	416,2	
110	456,2	
111	484,2	
112	494,2	
113A	444,2	
113B	444,2	
114A	470,2	
114B	470,2	
115	480,2	
116	456,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, J = 4,2 Гц, 0H), 7,74 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,30 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,84 (дд, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,6, 3,0 Гц, 1H), 3,85 – 3,67 (м, 2H), 2,96 – 2,72 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,26 – 2,18 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,10 (с, 1H).
117	458,2	ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,82 – 7,67 (м, 1H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,93 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 3,55 – 3,42 (м, 1H), 3,26 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,28 (д, J = 1,7 Гц, 3H), 2,14 (д, J = 1,7 Гц, 6H), 1,66 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H).
118	484,2	
119	494,2	
134	432,2	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,56 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,41 (дд, J = 2,5, 2,5 Гц, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 2H), 3,01 – 2,82 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 0,70 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 4H).

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
135	436,2	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (дд, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, <i>J</i> = 8,0, 4,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,59 – 6,49 (м, 1H), 4,65 – 4,44 (м, 2H), 3,55 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,45 – 3,35 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).
136	474,1	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,10 (с, 1H), 9,58 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 8,64 (дд, <i>J</i> = 4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, <i>J</i> = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,89 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,54 – 6,29 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 2H), 4,21 – 4,03 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).
139	496,0	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,56 – 8,46 (м, 2H), 7,78 (ддд, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, <i>J</i> = 6,7, 4,9 Гц, 1H), 7,29 – 7,16 (м, 5H), 7,12 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,52 (т, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,75 (дд, <i>J</i> = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (д, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).
140	450,0	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 8,34 (дд, <i>J</i> = 6,2, 6,2 Гц, 1H), 7,78 (ддд, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,75 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 4,36 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
141	456,1	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 7,78 (ддд, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, <i>J</i> = 6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 6,7, 4,9 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,54 (т, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,77 (дд, <i>J</i> = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 4,27 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
142	463,2	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 7,78 (ддд, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, <i>J</i> = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,13 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,35 – 6,13 (м, 1H), 6,04 – 5,78 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,75 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, <i>J</i> = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,87 – 3,52 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,02 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H).
143	463,1	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,08 (с, 1H), 9,71 (уш с, 1H), 8,94 (т, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 7,79 (ддд, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 6,9, 4,9 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,78 (дд, <i>J</i> = 11,5, 2,0 Гц, 1H), 4,49 – 4,36 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).
161	418,0	
162	402,0	
163	431,0	
164	388,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,48 (д, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 7,95 – 7,73 (м, 1H), 7,40 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (т, 1H), 5,02 (дд, <i>J</i> = 12,0, 1,8 Гц, 1H), 4,64 (дд, <i>J</i> = 11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,29 (п, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,61 (к, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 2,36 – 2,28 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).
165	404,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (д, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,88 (тд, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, <i>J</i> = 6,8, 5,0 Гц, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 6,01 (т, 1H), 4,98 (дд, <i>J</i> = 12,1, 1,8 Гц, 1H), 4,66 (дд, <i>J</i> = 12,1, 2,9 Гц, 1H), 4,33 (дд, <i>J</i> = 8,9, 3,1 Гц, 2H), 3,46 – 3,41 (м, 2H), 2,81 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).
166	445,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 – 8,49 (м, 1H), 7,75 (тд, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 6,8, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,07 (т, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 4,75 (дд, <i>J</i> = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,56 (дд, <i>J</i> = 11,6, 3,0 Гц, 1H), 4,03 – 3,90 (м, 2H), 3,62 (т, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 3,31 (д, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 3,21 (дт, <i>J</i> = 12,0, 5,5 Гц, 1H), 2,80 (с,

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).
167	489,2	
168A	418,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 – 8,44 (м, 1H), 7,87 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 7,1, 5,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,35 (т, 1H), 5,07 (дд, J = 12,1, 1,5 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 12,1, 2,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 3,99 (дд, J = 10,5, 4,5 Гц, 2H), 3,75 (тд, J = 9,2, 3,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,11 (дд, J = 7,5, 3,8 Гц, 2H), 2,06 (с, 3H).
168B	418,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,56 – 8,51 (м, 1H), 7,71 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,26 (м, 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), 6,10 (т, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,81 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 4,53 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,71 (тт, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 3,49 – 3,43 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,90 (дтд, J = 13,1, 8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,82 – 1,75 (м, 1H).
169	432,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 1H), 7,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,96 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,62 (тд, J = 8,6, 4,5 Гц, 2H), 3,57 (дт, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 12,9, 9,9, 3,0 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,65 – 1,55 (м, 2H), 1,31 (ддт, J = 13,0, 9,1, 4,8 Гц, 1H), 1,19 – 1,09 (м, 1H).
170A	432,2	
170B	432,2	
171	459,2	
172	431,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,75 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,95 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 3,69 – 3,51 (м, 2H), 3,25 – 3,15 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).
173	495,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,58 – 8,51 (м, 1H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 7,5, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,02 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 11,5, 3,0 Гц, 1H), 3,44 (пт J = 6,3, 3,1 Гц, 4H), 3,12 – 2,99 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).
174	459,2	
175	441,2	
176	446,2	
177	461,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,54 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,76 (тд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,99 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,55 (дд, J =

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		11,5, 3,0 Гц, 1H), 4,35 (т, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,45 (к, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,31 (дд, $J = 6,2, 3,2$ Гц, 4H), 2,40 – 2,33 (м, 4H), 2,33 – 2,26 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).
178	493,2	
179	507,2	
180A	445,2	
180B	445,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (ддд, $J = 4,8, 1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,77 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,33 (ддд, $J = 7,5, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,02 (т, $J = 2,9$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,57 (дд, $J = 11,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,44 (д, $J = 12,2$ Гц, 4H), 3,35 (д, $J = 10,6$ Гц, 4H), 2,29 (к, $J = 7,4$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 0,95 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H).
181A	431,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,99 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 1H), 7,36 (дд, $J = 7,2, 5,2$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,35 (т, 1H), 5,05 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J = 12,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,17 – 4,08 (м, 1H), 3,99 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,69 (дд, $J = 11,1, 4,5$ Гц, 1H), 3,54 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,36 (дт, $J = 13,5, 6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 2,02 (с, 3H).
181B	431,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,94 (д, $J = 44,9$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,85 (тд, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 7,1, 5,2$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,13 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,40 (т, 1H), 5,05 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J = 12,0, 2,4$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,89 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,79 (дд, $J = 11,3, 6,5$ Гц, 1H), 3,72 – 3,66 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,35 (дк, $J = 14,8, 8,1, 7,3$ Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).
182A	517,3	
182B	517,3	
183	471,4	
184	475,2	
185	406,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,61 – 8,53 (м, 1H), 7,69 (тд, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 6,9, 4,9$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,08 (тфф, 1H), 4,85 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 11,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,75 (ддд, $J = 11,7, 7,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,71 – 3,65 (м, 1H), 3,60 (ддд, $J = 14,7, 7,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,81 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).
186	362,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,59 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,70 (тд, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 6,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,66 (т, 1H), 4,91 (дд, $J = 11,4, 1,6$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J = 11,4, 3,0$ Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).
187	376,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (ддд, $J = 4,9, 1,6, 0,9$ Гц,

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		1H), 7,69 (тд, $J = 7,8$, 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),

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		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	
211	484,2	
213	529,2	
214	509,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,72 (тд, $J = 7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 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), 6,63 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,10 (т, 1H), 4,81 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,91 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 1H), 3,36 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 3,03 – 2,93 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,86 – 1,75 (м, 2H), 1,12 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).
215	523,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,72 (тд, $J = 7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,30 (дд, $J = 6,7$, 4,8 Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,10 (т, 1H), 4,81 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,91 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 1H), 3,41 – 3,32 (м, 1H), 3,22 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 3,02 – 2,92 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,88 – 1,73 (м, 2H), 1,67 – 1,54 (м, 2H), 0,94 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).
216	488,2	
217	523,2	
218	521,2	
219	489,2	
220	509,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,82 – 7,58 (м, 1H), 7,33 (дд, $J = 7,6$, 4,9 Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,2$ Гц,

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		1H), 6,91 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,69 – 4,49 (м, 2H), 4,00 – 3,80 (м, 2H), 3,59 – 3,42 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,03 (с, 2H).
221	503,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,85 – 7,57 (м, 1H), 7,44 – 7,21 (м, 1H), 7,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,61 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,98 – 3,78 (м, 2H), 3,61 – 3,43 (м, 3H), 3,38 (с, 3H), 2,75 (д, $J = 18,9$ Гц, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).
222	473,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,81 – 7,62 (м, 1H), 7,33 (дд, $J = 7,6, 4,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,2, 3,0$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J = 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,34 – 5,05 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,67 – 4,51 (м, 1H), 4,02 – 3,78 (м, 2H), 3,57 – 3,41 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (т, $J = 6,4$ Гц, 6H).
224	459,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,63 – 8,46 (м, 1H), 7,77 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 – 7,26 (м, 1H), 7,08 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J = 8,0, 3,8$ Гц, 2H), 6,02 (т, $J = 2,9$ Гц, 1H), 4,64 (ддд, $J = 65,0, 11,5, 3,0$ Гц, 2H), 3,54 – 3,14 (м, 8H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (д, $J = 5,8$ Гц, 3H), 1,97 (с, 3H).
225	473,2	ЯМР ¹ H (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (ддд, $J = 4,8, 1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,77 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,33 (ддд, $J = 7,5, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,02 (т, $J = 2,9$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,57 (дд, $J = 11,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,44 (д, $J = 12,2$ Гц, 4H), 3,35 (д, $J = 10,6$ Гц, 4H), 2,29 (к, $J = 7,4$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 0,95 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H).
226	509,2	ЯМР ¹ H (300 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,76 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J = 6,7, 4,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,87 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,02 (с, 1H), 4,64 (ддд, $J = 42,9, 11,4, 2,7$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J = 16,6$ Гц, 4H), 3,20 – 2,91 (м, 6H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,15 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).
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 H (500 МГц, ДМСО) δ 8,72 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 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

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
		= 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, ДМСО) 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	

Пример №	МС [M+H] ⁺	Спектр ЯМР ¹ H
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	

Протоколы биологических анализов:

Пример А1

Анализ BRD4 AlphaScreen™

BRD4-BD1 и BRD4-BD2 анализы осуществляли на белом 384-луночном полистирольном планшете в конечном объеме 20 мкл в случае BD1 и 40 мкл в случае BD2. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Итоговая концентрация ДМСО в анализе составляла 1,25% (BD1) и 0,83% (BD2). Анализы осуществляли при комнатной температуре в течение 75 мин в буфере для анализа (50 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,05% CHAPS, 0,01% BSA), содержащем 50 нМ меченого биотином пептида тетраацетилированного гистона H4 (H4Ac4), 3,8 нМ (BRD4-BD1, BPS Bioscience №31040) или 20 нМ (BRD4-BD2, BPS Bioscience № 31041). Реакционную смесь, после добавления 20 мкл буфера для анализа, дополняли крупинками донора стрептавидина (PerkinElmer 6760002) и крупинками акцептора GSH (PerkinElmer-AL109C) при 4 мкг/мл при пониженной освещенности. После герметизации планшета, планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 75 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Определение IC₅₀ осуществляли путем подгонки кривой процентной активности контроля по отношению к логарифму концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Данные IC₅₀ для соединений Примеров, как определено с помощью Анализа А1, представлены в Таблице 11.

Таблица 11

Пример №	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	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
35	++	+
36	++	+
37	++	+
38	+++	++
39	+	+
40	++	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+

*Применяемые символы:

+: IC₅₀ ≤ 100 нМ

++: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ

+++ : 1000 нМ-10000 нМ

НИ = не исследовали

Пример А2

Анализ BRD4 AlphaScreen™

Анализы BRD4-BD1 и BRD4-BD2 осуществляли на белом 384-луночном полистирольном планшете в конечном объеме 40 мкл в случае BD1 и 60 мкл в случае BD2. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Итоговая концентрация ДМСО в анализе составляла 1,25% (BD1) и 0,83% (BD2). Анализ осуществляли при комнатной температуре в буфере для анализа (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 0,01% BSA, 5 мМ DTT), содержит 50 нМ меченого биотином пептида тетраацетилованного гистона H4 (H4Ac4) и белка BRD4-BD1 или BRD4-BD2 при концентрации менее чем 1 нМ. Инкубирование в течение 75 мин, после добавления 20 мкл буфера для анализа, дополняли крупинками донора стрептавидина (PerkinElmer 6760002) и крупинками акцептора GSH (PerkinElmer-AL109C) в конечной концентрации 2-4 мкг/мл при

пониженной освещенности. После герметизации планшета, планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 75 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Определение IC₅₀ осуществляли путем подгонки кривой процентной активности контроля по отношению к логарифму концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Данные IC₅₀ в случае соединений Примеров, как определено с помощью Анализа A2, представлены в Таблице 12.

Таблица 12

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
16	+	+
19	+	+
20	++	+
41	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+++	++
45	+	+
46	+	+
47A	++	++
47B	++	+
48A	++	+
48B	++	+
52	+	+
61A	+	+
62B	+	+
63A	++	++
69	+	+
70	+	+
71	++	+
72	++	+
73	++	+
74	++	+
75	+	+
76	++	++
77	++	++
78	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
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	НИ	НИ
103	+	+
104	+	+
105	+	+
106A	+	+
106B	+	+
107	+	+
108	НИ	НИ
109	+	+
110	+	+
111	+	+
112	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
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	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
146A	+	+
146B	+	+
146C	+	+
147	+	+
148	+	+
149	+	+
150	+	+
151	+	+
152	+	+
153	+	+
154	+	+
155	+	+
156	++	+
157	+	+
158	+	+
159A	+++	++
159B	+	+
159C	++	+
159D	+	+
159E	+	+
160A	+++	++
160B	+++	+++
160C	+++	+++
160D	+++	+++
161	+	+
162	+	+
163	+	+
164	+	+
165	+	+
166	+	+
167	+	+
168A	+	+
168B	+	+
169	+	+
170A	+	+
170B	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
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	++	+
200	++	+
201A	+	+
201B	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
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	+	+

Пример №	Фермент BRD4 BD-1 IC ₅₀ (нМ)*	Фермент BRD4 BD-2 IC ₅₀ (нМ)*
241	+	+
242	+	+
243	+	+
244	+	+
246	+	+
248	+	+
249	+	+
250	+	+
251	+	+
252	++	++
253	++	++
254	+	+
255	+	+
256	+	+
257	++	+
258	+++	++
259	++	+
260	++	+
261	++	+
262	+++	+
263	++	+
264	++	+
265A	+++	+++
265B	+	+
266A	++	+
266B	+++	++
267A	+++	+++
267B	+	+
268	+++	++
269A	+	+
269B	+++	+++

*Применяемые символы:

+: IC₅₀ ≤ 100 нМ

++: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ

+++ : 1000 нМ-10000 нМ

НИ = не исследовали

Пример В1: Анализ жизнеспособности KMS,1KMS.12.BMell

Клеточную линию KMS.12.BM (миелома человека) приобретали у JCRB (Осака, Япония) и поддерживали в RPMI с культуральной средой с 10% FBS. Для измерения цитотоксической активности соединений посредством количественного определения АТФ, клетки KMS.12.BM высевали в культуральную среду RPMI при 5000 клеток/лунку/на 100 мкл в 96-луночной полистирольной абсолютно черной тестплашке (Greiner-bio-one от VWR, Нью-Джерси), в, или вне, диапазона концентраций исследуемых соединений. Спустя 3 дня 100 мкл культурального средства Cell Titer-GLO Luminescent (Promega, Мэдисон, Висконсин) добавляли в каждую лунку в течение 10 мин при комнатной температуре, для того, чтобы стабилизировать люминесцентный сигнал. Это определяет количество жизнеспособных клеток в культуре, на основе количественного определения АТФ, которое сигнализирует о наличии метаболически активных клеток. Люминесценцию измеряли с помощью Top Count 384 (Packard Bioscience от Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Ингибирование соединения определяли по отношению к клеткам, культивированным без лекарственного средства, а IC₅₀ приведена как концентрация соединения, необходимая для гибели 50% клеток.

Данные IC₅₀ в случае соединений Примеров, как определено с помощью Анализа В1, представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Пример №	Клеточный KMS IC ₅₀ (нМ)*
1	+
1A	+
1B	НИ
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	НИ
12	++

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
13	+
14	НИ
15	+
16	+
17	+
18А	+
18В	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24А	++
24В	++
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
35	+
36	+
37	+
38	НИ
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
44	НИ
45	+
46	+
47А	НИ
47В	++
48А	НИ
48В	++
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61А	+
62В	+
62С	+
63А	++
69-87	НИ
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
97	+
98	НИ
99	НИ
100	+
101А	НИ
101В	НИ
102	НИ
103	+
104	+
105	НИ
106А	НИ
106В	НИ
107	НИ
108	НИ
109	+
110	+
111	+
112	+
113А	НИ
113В	НИ
114А	НИ
114В	НИ
115	НИ
116	НИ
117	НИ
118	НИ
119	НИ
120	+
121	+
122	+
123	+
124	НИ
125	НИ

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	НИ
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144A	+
144B	+
145	+
146A	+
146B	+
146C	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
156	+
157	+
158	+
159A	НИ
159B	+
159C	++
159D	+
159E	+
160A	НИ
160B	НИ
160C	НИ
160D	НИ
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168A	+
168B	+
169	+
170A	+
170B	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
180A	+
180B	+
181A	+
181B	+
182A	+
182B	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193A	+
193B	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	НИ
199	НИ
200	НИ
201A	+
201B	+
202A	+
202B	+
203	+
205	+
206	+
207	+

Пример №	Клеточный KMS IC₅₀ (нМ)*
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	+

Пример №	Клеточный КМС IC ₅₀ (нМ)*
244	+
246	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	НИ
253	++
254	+
255	+
256	+
257	+
258	НИ
259	++
260	++
261	НИ
262	+
263	+
264	+
265A	НИ
265B	+
266A	+
266B	НИ
267A	НИ
267B	+
268	НИ
269A	+
269B	НИ

*Применяемые символы:

+: IC₅₀ ≤ 1000 нМ

++: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10000 нМ

НИ = не исследовали

Пример С1

Анализ ELISA С-мыс KMS.12.BM

Клеточную линию KMS.12.BM (миелома человека) приобретали у JCRB (Осака, Япония) и поддерживали в RPMI с культуральной средой с 10% FBS. Для измерения ингибирующей активности С-мыс соединений, клетки KMS.12.BM высевали в культуральную среду RPMI при 75000 клеток/лунку/на 200 мкл в 96-луночной полистирольной тестплашке с плоским дном (Corning от VWR, Нью-Джерси), в, или вне, диапазона концентраций исследуемых соединений. Спустя 2 ч клетки осаждали и лизировали с помощью Cell Extraction Buffer (BioSource, Карлсбад, Калифорния) в присутствии ингибиторов протеазы (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк и Sigma, Сент-Луис, Миссури). Очищенные лизаты исследовали с помощью коммерческого ELISA С-мыс (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк). Ингибирование соединения определяли по отношению к клеткам, культивированным без лекарственного средства, а IC₅₀ приведена как концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% С-мыс.

Данные IC₅₀ в случае соединений Примеров, как определено с помощью Анализа С1, представлены в Таблице 14.

Таблица 14

Пример №	С-мыс KMS IC₅₀ (нМ)*
1А	+
1В	НИ
2	+
3	+
4	+
5	+
6	НИ
7	+
8	+
9	+
10	+
11	НИ
12	НИ
13	+
14	НИ

Пример №	С-түс КМС ІС₅₀ (нМ)*
15	+
16	НИ
17	НИ
18А	НИ
18В	НИ
19	НИ
20	НИ
21	+
22	НИ
23	НИ
24А	НИ
24В	НИ
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	НИ
34	+
35-49	НИ
50	+
61А-63В	НИ
69-93	НИ
94	+
95	+
96	+
97	НИ
98	НИ
99	НИ
100	НИ

Пример №	С-мус KMS IC₅₀ (нМ)*
101А	НИ
101В	НИ
102	НИ
103	НИ
104	НИ
105	НИ
106А	+
106В	НИ
107	НИ
108	НИ
109	+
110	+
111	НИ
112	НИ
113А	НИ
113В	НИ
114А	НИ
114В	НИ
115	НИ
116	НИ
117	НИ
118	НИ
119	НИ
120	НИ
121	НИ
122	НИ
123	НИ
124	НИ
125	НИ
126	НИ
127	+
128	+
129	НИ

Пример №	С-мус KMS IC₅₀ (нМ)*
130	+
131	НИ
132	НИ
133	+
134	+
135	+
136	+
137	НИ
138	+
139	++
140	+
141	+
142	+
143	НИ
144А	+
144В	+
145-269В	

*Применяемые символы:

+: $IC_{50} \leq 1000$ нМ

++: $1000 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 10000$ нМ

НИ = не исследовали

Различные модификации по изобретению, в дополнение к тем, которые описаны в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Подобные модификации также находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в настоящем описании, включая все патенты, патентные заявки и публикации, включена в данный документ в качестве ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пролиферативного заболевания, связанного с белком ВЕТ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора ВЕТ в комбинации с ингибитором Янус-киназы и где указанный ингибитор ВЕТ белок выбран из:

(4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*IH*)-она;

(4*R*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*IH*)-она; и

(4*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазина;

и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений.

2. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор киназы Януса представляет собой руксолитиниб.

3. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*IH*)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*R*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*IH*)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Янус-киназы и указанный ингибитор белка ВЕТ вводят одновременно.

7. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Янус-киназы и указанный ингибитор белка ВЕТ вводят последовательно.

8. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Янус-киназы представляет собой руксолитиниб, а указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*S*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*IH*)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Янус-киназы представляет собой руксолитиниб, а указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*R*)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-

ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин-2(*1H*)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Янус-киназы представляет собой руксолитиниб, а указанный ингибитор белка ВЕТ представляет собой (4*S*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиридин-2-ил-4,5-дигидроимидазо[1,5,4-*de*][1,4]бензоксазин или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором пролиферативное расстройство представляет собой рак.

12. Способ по п.11, в котором рак представляет собой аденокарциному, рак мочевого пузыря, бластому, рак костей, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легких, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, рак глаза, опухоль оптического нерва, рак полости рта, рак яичника, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, почечно-клеточный рак, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спины, мелкоклеточный рак кишечника, рак желудка, Т-клеточную лейкемию, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, рак матки, вагинальный рак или опухоль Вильмса.

13. Способ по любому из пп.1-10, в котором пролиферативное расстройство представляет собой отличающееся от рака пролиферативное расстройство.

По доверенности