



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115079

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/553 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

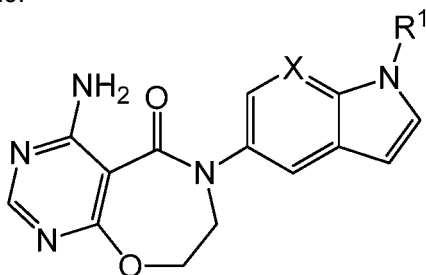
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 06216	(72) Винахідник(и):	Чеун Муй (US), Тангірала Рагурам С. (IN)
(22) Дата подання заявки:	22.11.2013	(73) Власник(и):	ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛС, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, New Castle, DE 19808, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.09.2017	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	3593/DEL/2012, 750/DEL/2013, 3172/DEL/2013	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/0204119 A1, 12.08.2010 US 2009/0076275 A1, 19.03.2009 US 2010/0075962 A1, 25.03.2010 WO 2009/040410 A1, 02.04.2009 WO 2012/162129 A1, 29.11.2012 US 2009/0036425 A1, 05.02.2009 WO 2011/121350 A1, 06.10.2011 US 2010/0113782 A1, 06.05.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.11.2012, 14.03.2013, 25.10.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.10.2015, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.09.2017, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/071376, 22.11.2013		

## (54) СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ДІАЦИЛГЛІЦЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗИ

## (57) Реферат:

Даний винахід стосується нових сполук, які є інгібіторами ацилкоферменту А: діацилгліцериацилтрансферази 1 (ДГАТ-1), фармацевтичних композицій, що містять їх, способів їх отримання та їх застосування в терапії, окремо або у поєднанні з терапіями по корекції маси тіла або іншими терапіями по зниженню тригліцеридів, або для лікування захворювань, пов'язаних з дисфункцією ДГАТ-1 або в яких модулювання активності ДГАТ-1 може надати терапевтичну дію.



(I)

UA 115079 C2



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід відноситься до нових сполук, які є інгібіторами ацил коферменту А: діацилгліцерин ацилтрансферази 1 (ДГАТ-1), до фармацевтичних композицій, що містять їх, до способів їх отримання та до їх застосування в терапії, окремо або у поєднанні з терапіями по корекції ваги та іншими терапіями по зниженню тригліцериду, для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з дисфункцією ДГАТ-1 або при яких модулювання активності ДГАТ-1 може надати терапевтичну користь, включаючи, але не обмежуючись ними, ожиріння, розлади, пов'язані з ожирінням, генетичні (гіперліпідемія за типом 1, за типом 5) і придбані форми розладів, пов'язаних з гіпертригліцеридемією або гіперліпопротеїнемією, викликані, але не обмежені ними, ліподистрофією, гіпотиреозом, лікарськими засобами (бета-блокатори, тіазиди, естроген, глюкокортикоїди, трансплантати) і іншими чинниками (вагітність, застосування алкоголю), гіперліпопротеїнемію, хіломікронемію, дисліпідемію, не алкогольний стеатогепатит, діабет, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, серцево-судинні ускладнення, стенокардію, надлишкове зростання волосся (у тому числі синдроми, пов'язані з гірсутизмом), нефротичний синдром, фіброз, як-от інфаркт, фіброз нирок та печінки, зараження вірусом гепатиту 3 та акне або інші шкірні захворювання.

Рівень техніки

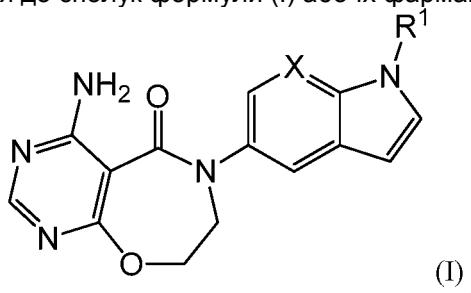
Ожиріння являє собою медичний стан, який набуває епідемічні масштаби серед населення по всьому світу. Це є стан, який також пов'язаний з або викликає інші захворювання або стани, які підривають життєву активність та стиль життя. Ожиріння визнається серйозним чинником ризику для інших захворювань та станів, як-от діабет, гіпертонія та артеріосклероз. Також відомо, що підвищена маса тіла через ожиріння може надавати сильне навантаження на суглоби, як-от колінні суглоби, що призводить до артриту, болю й тугорухливості.

Оскільки переїдання й ожиріння стає значною проблемою серед населення, багато людей у даний час зацікавлено у втраті ваги, зниженні ваги і збереженні здорової маси тіла та бажаного способу життя. Одним з підходів для лікування ожиріння є зниження поглинання їжі та/або гіперліпідемії. Передбачають, що молекули, які розроблені для запобігання акумуляції тригліцеридів, не лише знижують ожиріння, але також надають додаткову сприятливу дію на зниження резистентності до інсуліну, первинного чинника, залученого у розвиток діабету.

Ацил кофермент А: діацилгліцерин ацилтрансфераза 1 (ДГАТ-1) є одним з двох ДГАТ ферментів, які каталізують кінцеву стадію в синтезі тригліцериду у ссавців. ДГАТ-1 є ферментом, який залучений у розвиток діабету і резистентності до інсуліну. Дослідження мишей з дефіцитом ДГАТ-1 показали, що дефіцит ДГАТ-1 захищає від резистентності до інсуліну й ожиріння, див. Chen, H.C. et al., J Clin Invest., 109(8), 1049-1055 (2002). Тому інгібітори ДГАТ-1 мають бути корисні для лікування метаболічних розладів, наприклад, ожиріння, діабету 2 типу і синдрому резистентності до інсуліну (або метаболічного синдрому) та інших пов'язаних з ними або споріднених захворювань та станів.

Суть винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей:



де:

X є CH, CR<sup>2</sup> або N;

R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, фенолом або 5- або 6-членним гетероарилом, де вказаний (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл необов'язково заміщений гідроксилем, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, -CO<sub>2</sub>H або -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкілом, і де вказаний фенол або 5- або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений -O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіло- або необов'язково заміщений від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з галогену, ціано, оксо, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси, фенол(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкілу, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, -CO<sub>2</sub>H і -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу; та

R<sup>2</sup> є галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу або -NHC(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) циклоалкілу;

за умови, що сполука не є 4-аміно-6-(1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-

f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-циклопропіл-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 3-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1H-індол-1-іл) пропановою кислотою, 4-аміно-6-(1-(3-метоксипропіл)-  
 1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-метил-1H-індол-  
 5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(2-метоксіетил)-1H-індол-5-  
 іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-ізопропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-пропіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-  
 іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(2-метоксіетил)-1H-  
 піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-  
 циклогексил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-  
 аміно-6-(1-ізопропіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-  
 оном, 4-аміно-6-(1-(2-гідроксіетил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-циклопропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-феніл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 15 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-(трифторметил)феніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-  
 7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-  
 b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(3-хлорфеніл)-  
 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(3-  
 хлорфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 6-аміно-4-(7-(2-  
 20 метоксифеніл)-7H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-3,4-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(2H)-оном,  
 4-аміно-6-(1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном,  
 4-аміно-6-(1-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-  
 оном, 4-аміно-6-(1-(2-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f]  
 [1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(3,4-дифторфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 25 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(3,4-дифторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(2-фторфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-(трифторметил)феніл)-1H-індол-  
 5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-хлорфеніл)-1H-  
 піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(3-  
 30 (трифторметил)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-  
 аміно-6-(1-(3-(трифторметил)феніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(тіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-  
 35 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(піридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-  
 b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(піразин-2-іл)-1H-  
 піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-  
 (піразин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо [5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(5-  
 40 (трифторметил)піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном,  
 4-аміно-6-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(тіазол-2-іл)-1H-піроло[2,3-  
 b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(6-  
 (трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 45 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо  
 [5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-(дифторметил)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-  
 дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном, 4-аміно-6-(1-(4-(дифторметил)феніл)-1H-  
 піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-оном або 4-аміно-6-(1-  
 (4-(трифторметил)піридин-2-іл)-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
 f[1,4]оксазепін-5(6H)-оном.

50 Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку  
 формули (I) та фармацевтично прийнятний наповнювач.

Даний винахід також відноситься до способу лікування ожиріння, що включає введення  
 людині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично  
 прийнятної солі.

55 Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули (I), визначених вище.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де X є CH або CR<sup>2</sup>. У  
 конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де X є CH. У іншому  
 конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де X є N.

60 У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є (C<sub>3</sub>-

C<sub>7</sub>)циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом або -NHC(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) циклоалкілом. У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом,

5 -NHC(O)циклопропілом, -NHC(O)циклобутилом, -NHC(O)циклопентилом або -NHC(O)циклогексилом. У конкретнішому варіанті, даний винахід стосується сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є циклопропілом, морфолінілом або -NHC(O)циклопропілом.

10 У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом. У конкретнішому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є циклопропілом.

У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або тетрагідропіранілом. У конкретнішому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є морфолінілом.

15 У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є -NHC(O)циклопропілом, -NHC(O)циклобутилом, -NHC(O)циклопентилом або -NHC(O)циклогексилом. У конкретнішому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> є -NHC(O)циклопропілом.

20 У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказані феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, бром, мітилу, етилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилокси. В іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказаний феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилокси. У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) де R<sup>1</sup> є н-пропілом, ізопропілом, 2-гідроксі-2-метилпроп-1-ілом, циклобутилом, оксетанілом, тетрагідропіранілом, 2-етилфенілом, 2,3-дихлорфенілом, 3,5-дихлорфенілом, 2-гідроксифенілом, 2-метоксифенілом, 2-етоксифенілом, 2-ізопропілоксифенілом, 3-ізобутилоксифенілом, 3-дифторметоксифенілом, 2-трифторметоксифенілом, 3-трифторметоксифенілом, 2-метоксі-4-метилфенілом, 2-метоксі-4-трифторметилфенілом, 3-хлор-2-метоксифенілом, 2-бром-3-метоксифенілом, 2-циклопентилоксифенілом, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом, 5-метил-1,3,4-триазол-2-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом, 2-метоксі-6-метилпіридин-3-ілом, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілом, 2-метилпіримідин-5-ілом, 2-етилпіримідин-5-ілом, 2-метоксипіримідин-5-ілом або 5-метилпіразин-2-ілом. У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є н-пропілом, ізопропілом, 2-гідроксі-2-метилпроп-1-ілом, циклобутилом, оксетанілом, 2,3-дихлорфенілом, 3,5-дихлорфенілом, 2-гідроксифенілом, 2-метоксифенілом, 2-етоксифенілом, 2-ізопропілоксифенілом, 3-ізобутилоксифенілом, 3-дифторметоксифенілом, 2-трифторметоксифенілом, 3-трифторметоксифенілом, 2-метоксі-4-трифторметилфенілом, 2-циклопентилоксифенілом, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілом або 2-метилпіримідин-5-ілом.

60 У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, який необов'язково заміщений гідроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, -CO<sub>2</sub>H або -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом. У

іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є  $(C_1-C_4)$ алкілом або гідроксі $(C_1-C_4)$ алкілом. У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є н-пропілом, ізопропілом або 2-гідроксі-2-метилпроп-1-ілом.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є  $(C_3-C_7)$ циклоалкілом або 4-6-членним гетероциклоалкілом. У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або тетрагідропіранілом. У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є циклобутилом, оксетанілом або тетрагідропіранілом. У конкретнішому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є циклобутилом або оксетанілом.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, кожен з яких необов'язково заміщений  $-O(C_1-C_2)алкілO-$  або необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, оксо, гідроксилу,  $(C_1-C_4)алкоксі$ , гало $(C_1-C_4)алкоксі$ ,  $(C_3-C_7)циклоалкоксі$ , феніл $(C_1-C_2)алкоксі$ ,  $(C_1-C_4)алкілу$ , гало $(C_1-C_4)алкілу$ , гідроксі $(C_1-C_4)алкілу$ ,  $-CO_2H$  і  $-CO_2(C_1-C_4)алкілу$ . У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, бром, мітилу, етилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілоксі, ізобутилоксі, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилоксі. У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілоксі, ізобутилоксі, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилоксі.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, який необов'язково заміщений  $-O(C_1-C_2)алкілO-$  або необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, оксо, гідроксилу,  $(C_1-C_4)алкоксі$ , гало $(C_1-C_4)алкоксі$ ,  $(C_3-C_7)циклоалкоксі$ , феніл $(C_1-C_2)алкоксі$ ,  $(C_1-C_4)алкілу$ , гало $(C_1-C_4)алкілу$ , гідроксі $(C_1-C_4)алкілу$ ,  $-CO_2H$  і  $-CO_2(C_1-C_4)алкілу$ . У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, який необов'язково заміщений  $-O(C_1-C_2)алкілO-$  або необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу,  $(C_1-C_4)алкоксі$ , гало $(C_1-C_4)алкоксі$ ,  $(C_3-C_7)циклоалкоксі$ ,  $(C_1-C_4)алкілу$  та гало $(C_1-C_4)алкілу$ . В іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, бром, метилу, етилу, трифторметилу, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілоксі, ізобутилоксі, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилоксі. В іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілоксі, ізобутилоксі, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилоксі. У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є 2-етилфенілом, 2,3-дихлорфенілом, 3,5-дихлорфенілом, 2-гідроксифенілом, 2-метоксифенілом, 2-етоксифенілом, 2-ізопропілоксифенілом, 3-ізобутилоксифенілом, 3-дифторметоксифенілом, 2-трифторметоксифенілом, 3-трифторметоксифенілом, 2-метоксі-4-метилфенілом, 2-метоксі-4-трифторметилфенілом, 3-хлор-2-метоксифенілом, 2-бром-3-метоксифенілом або 2-циклопентилоксифенілом. У іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є 2,3-дихлорфенілом, 3,5-дихлорфенілом, 2-гідроксифенілом, 2-метоксифенілом, 2-етоксифенілом, 2-ізопропілоксифенілом, 3-ізобутилоксифенілом, 3-дифторметоксифенілом, 2-трифторметоксифенілом, 3-трифторметоксифенілом, 2-метоксі-4-трифторметилфенілом або 2-циклопентилоксифенілом.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, ізотіазолілом, кожен з яких

необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкілу та гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу. В іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом або ізотіазолілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з метилу, трифторметилу, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та цикlopентилокси. В конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 5-метил-1,3,4-триазол-2-ілом. В іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є піридинілом, піридазинілом, піразинілом або піримідинілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу і гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу. В іншому варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є піридинілом, піридазинілом, піразинілом або піримідинілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з метилу, трифторметилу, гідроксилу, оксо, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та цикlopентилокси. В конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є 6-метилпіридин-3-ілом, 2-метоксі-6-метилпіридин-3-ілом, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілом, 2-метилпіримідин-5-ілом, 2-етилпіримідин-5-ілом, 2-метоксипіримідин-5-ілом або 5-метилпіразин-2-ілом. В іншому конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>1</sup> є 6-метилпіридин-3-ілом, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілом або 2-метилпіримідин-5-ілом.

У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

X є CH або CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказаний феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, бром, метилу, етилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі і цикlopентилокси; та

R<sup>2</sup> є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, -NHC(O)циклопропілом, -NHC(O)циклобутилом, -NHC(O)циклопентилом або -NHC(O)циклогексиллом.

У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

X є CH або CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказаний феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі і цикlopентилокси; та

R<sup>2</sup> є циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, -NHC(O)циклопропілом,

-NHC(O)циклобутилом, -NHC(O)циклопентилом або -NHC(O)циклогексиллом.

У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

$X \in \text{CH}$ ; та

$R^1 \in (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілом, гідроксі}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказаний феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилокси.}$

У конкретному варіанті, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

$X \in \text{N}$ ;

$R^1 \in (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілом, гідроксі}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом, фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, де вказаний феніл, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або триазиніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з хлору, метилу, трифторметилу, оксо, гідроксилу, метоксі, етоксі, ізопропілокси, ізобутилокси, дифторметоксі, трифторметоксі та циклопентилокси.}$

Даний винахід також відноситься до сполук, які представлені в експериментальному розділі.

Конкретні сполуки даного винаходу включають:

4-аміно-6-(1-(оксетан-3-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4] оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-циклобутил-1Н-піроло[2,3- $b$ ]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-гідроксі-2-метилпропіл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-(трифторметоксі)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метоксі-4-(трифторметил)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(3-(дифторметоксі)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(3-ізобутоксифеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(3,5-дихлорфеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(3,5-дихлорфеніл)-1Н-піроло[2,3- $b$ ]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2,3-дихлорфеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(6-метилпіридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3- $b$ ]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;

4-аміно-6-(1-(2-гідроксифеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- $f$ ][1,4]оксазепін-5(6Н)-он;



он;

4-аміно-6-(1-(2-(циклопентилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо [5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-гідроксифеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-(циклопентилоксі)феніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-  
дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-етоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

N-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-(2-метоксифеніл)-1H-  
індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід;

4-аміно-6-(1-ізопропіл-7-морфоліно-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

N-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-ізопропіл-1H-індол-7-  
іл)циклопропанкарбоксамід;

4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-етилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(3-хлор-2-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метоксі-4-метилфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо [5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метоксі-6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-етилфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(5-метилпіразин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-бром-3-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

4-аміно-6-(1-(2-метоксі-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-  
5(6H)-он;

4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(2-гідроксі-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он; та

4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(2-гідроксі-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-  
f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Фахівець у даній галузі техніки розуміє, що сполуки за даним винаходом можуть мати  
альтернативні найменування, якщо застосовується інше програмне забезпечення для  
присвоювання найменувань.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або будь-якої з представлених  
сполук або їх фармацевтичних солей для застосування в терапії. Зокрема, для застосування  
при лікуванні захворювань, опосередкованих ацил коферментом А: діацилгліцерин  
ацилтрансферазою 1 (ДГАТ-1), як-от ожиріння, споріднені ожирінню розлади, генетичних  
(гіперліпідемія типу 1, типу 5) і придбаних розладів, пов'язаних з гіпертригліцеридемією або  
гіперліпопротеїнемією, гіперліпопротеїнемії, хіломікронемії, дисліпідемії, не алкогольного  
стеатогепатиту, діабету, резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому, серцево-судинних

результатів, стенокардії, надлишкового зростання волосся (у тому числі синдромів, пов'язаних з гірсутизмом), нефротичного синдрому, фіброзу, такого, як фіброзу міокарду, нирок і печінки, вірусу гепатиту З і акне або інших шкірних розладів. Зокрема, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-яких з представлених сполук або їх фармацевтичних солей для застосування в терапії ожиріння.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або будь-яких з представлених сполук або їх фармацевтичних солей для застосування як лікарський засіб. Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або будь-яких з представлених сполук або їх фармацевтичних солей для виробництва лікарського засобу для лікування ожиріння.

Зазвичай, але не завжди, солі за даним винаходом є фармацевтично прийнятними солями. Солі, визначувані терміном "фармацевтично прийнятні солі", відносяться до не токсичних солей сполук відповідно до даного винаходу. Солі описаних сполук, що містять основний амін або іншу основну функціональну групу, можуть бути отримані будь-яким прийнятним способом, відомим у даній галузі техніки, включаючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, як-от хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібні, або органічною кислотою, як-от оцтова кислота, трифтороцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидильна кислота, як-от глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, як-от лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, як-от аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, як-от бензойна кислота або корична кислота, сульфенова кислота, як-от п-толуолсульфенова кислота, метансульфенова кислота, етансульфенова кислота або подібні. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, манделати і сульфонати, як-от ксилолсульфонати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати та нафталін-2-сульфонати.

Солі описаних сполук, що містять карбонову кислоту або іншу кислотну функціональну групу, можуть бути отримані взаємодією з відповідною основою. Така фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана з основою, яка забезпечує фармацевтично прийнятний катіон, і включає солі лужних металів (особливо натрію і калію), солі лужноземельних металів (особливо кальцію і магнію), солі алюмінію і солі амонію, а також солі, отримані з фізіологічно прийнятних органічних основ, як-от триметиламін, триетиламін, морфолін, піридин, піперидин, піколін, дициклогексиламін, N, N-дибензилетилендіамін, 2-гідроксіетиламін, біс(2-гідроксіетил)амін, три(2-гідроксіетил)амін, прокаїн, дибензилпіперидин, дегідроабіетиламін, N, N-бісдегідроабіетиламін, глюкамін, N-метилглюкамін, колідин, холін, хінін, хінолін і основні амінокислоти, як-от лізин та аргінін.

Інші солі, які не є фармацевтично прийнятними, можуть застосовуватися в отриманні сполук відповідно до даного винаходу, і вони складають ще один аспект даного винаходу. Ці солі, як-от щавлеві або трифторацетати, хоча і не є самі по собі фармацевтично прийнятними, можуть застосовуватися в отриманні солей, застосованих як проміжні сполуки при отриманні сполук за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятних солей.

У даному описі термін "сполука формули (I)" відноситься до однієї або більш сполук формули (I). Сполука формули (I) може існувати у твердій або рідкій формі. У твердому стані, вона може існувати в кристалічній або не кристалічній формі або у вигляді їх суміші. Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що фармацевтично прийнятні сольвати можуть бути утворені для кристалічних або не кристалічних сполук. У кристалічних сольватах молекули розчинника вводять у кристалічну решітку під час кристалізації. Сольвати можуть включати не водні розчинники, такі як, але не обмежені ними, етанол, ізопропанол, ДМСО, оцтову кислоту, етаноламін або етилацетат, або вони можуть включати воду як розчинник, який введений у кристалічну решітку. Сольвати, в яких вода є розчинником, введеним в кристалічну решітку, зазвичай називають "гідрати". Гідрати включають стехіометричні гідрати, а також композиції, що містять різні кількості води. Винахід включає всі такі сольвати.

Фахівець у даній галузі техніки також зрозуміє, що певні сполуки відповідно до даного винаходу, які існують у кристалічній формі, включаючи різні їх сольвати, можуть мати поліморфізм (тобто здатність існувати в різних кристалічних структурах). Ці різні кристалічні

форми зазвичай відомі як "поліморфи". Даний винахід включає всі такі поліморфи. Поліморфи мають однакову хімічну композицію, але відрізняються заповненням, геометричним розташуванням і іншими описовими властивостями кристалічного твердого стану. Поліморфи, тому, можуть мати різні фізичні властивості, як-от форма, щільність, твердість, деформованість, стабільність та властивості розчинення. Поліморфи зазвичай мають різні температури плавлення, ІЧ спектр та порошкову рентгенівську дифрактограму, які можуть застосовуватися для ідентифікації. Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що різні поліморфи можуть бути отримані, наприклад, зміною або коректуванням умов реакції або реагентів, застосованих при отриманні сполуки. Наприклад, зміни температури, тиску або розчинника можуть дати поліморфи. Крім того, один поліморф може спонтанно перетворюватися на інший поліморф у певних умовах.

Сполука формули (I) або її сіль може існувати в стереоізомерних формах (наприклад, вона містить один або більше асиметричних атомів вуглецю). Окремі стереоізомери (енантіомери і діастереомери) і їх суміші включені в обсяг даного винаходу. Також зрозуміло, що сполука або сіль формули (I) може існувати в таутомерних формах, відмінних від тих, які показані у формулах, і вони також включені в обсяг даного винаходу. Також зрозуміло, що даний винахід включає всі поєднання та підмножини конкретних груп, визначених вище. Обсяг даного винаходу включає суміші стереоізомерів, а також очищені енантіомери або енантіомерно/діастереомерно насичені суміші. Має бути зрозуміло, що даний винахід включає всі поєднання та підмножини конкретних груп, визначених вище.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки, які ідентичні тим, які представлені у формулі (I) і нижче, але в яких один або більше атомів заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай існують у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені у сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, йоду і хлору, як-от  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  та  $^{125}\text{I}$ .

Сполуки за даним винаходом та фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, які містять вказані вище ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, включені в обсяг даного винаходу. Ізотопно-мічені сполуки відповідно до даного винаходу, наприклад, такі, в яких включені радіоактивні ізотопи, як-от  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , застосовуються в дослідженнях розподілу лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Тритовані, тобто  $^3\text{H}$ , і вуглець-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопи особливо переважні завдяки простоті їх застосування і визначуваності.  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$  ізотопи особливо корисні при ПЕТ (позитронно-емісійній томографії) і  $^{125}\text{I}$  ізотопи особливо корисні при ОФЕКТ (однофотонній емісійній комп'ютерній томографії), які застосовуються для отримання зображень головного мозку. Далі, заміщення важкими ізотопами, як-от дейтерій, тобто  $^2\text{H}$ , можуть дати певні терапевтичні переваги, що полягають у більшій метаболічній стабільності, наприклад, підвищений період напіврозпаду in vivo і знижену дозу і, отже, можуть бути переважні в деяких обставинах. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) та інші за даним винаходом можуть бути отримані методами, описаними на схемах та/або в прикладах нижче, із заміною легкодоступним ізотопно-міченим реагентом не ізотопно-міченого реагенту.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Терміни застосовуються з їх загальноприйнятим значенням. Наступні визначення представлені для пояснення, але не обмеження, певних термінів.

У даному описі термін "алкіл" представляє насичену, пряму або розгалужену частину, що має певну кількість атомів вуглецю. Термін "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл" відноситься до алкільної частини, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові алкіли включають, але не обмежені ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил.

Якщо термін "алкіл" застосовують у поєднанні з іншими замісними групами, такими як "гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл" або "гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл", термін "алкіл" охоплює двовалентний прямий або розгалужений вуглеводневий радикал, де точка приєднання проходить через алкільну частину. "Гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл" означає радикал, що має один або більше атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, на одному або більше атомах вуглецю алкільної групи, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, яка є прямим або розгалуженим вуглецевим радикалом. Приклади "гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкільних" груп, застосовуваних відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, -CHF<sub>2</sub> (дифторметил), -CF<sub>3</sub> (трифторметил), -CCl<sub>3</sub> (трихлорметил), 1,1-дифторетил, 2,2,2-трифторетил та гексафторізопропіл. Приклади "гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкільних" груп, застосовуваних відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, гідроксиметил, гідроксіетил та гідроксіізопропіл.

У даному описі термін "циклоалкіл" відноситься до не ароматичного, насиченого, циклічного вуглеводневого кільця, що містить певну кількість атомів вуглецю. Термін "(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл"

відноситься до не ароматичного циклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до семи атомів вуглецю в кільці. Типові "(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільні" групи, застосовувані відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

5 "Алкокси" відноситься до групи, що включає алкільний радикал, визначений вище, приєднаний через сполучний атом кисню. Термін "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси" відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, що містить, щонайменше, 1 і аж до 4 атомів вуглецю, приєднаних через сполучний атом кисню. Типові "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси" групи, застосовувані відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, метоксі, етоксі, н-пропоксі, ізопропоксі, н-бутоксі, втор-бутоксі, ізобутоксі та трет-бутоксі.

10 Термін "гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси" відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, що містить, щонайменше, 1 і аж до 4 атомів вуглецю з одним або більш атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними, приєднаними до одного або більше атомів вуглецю, де радикал приєднаний через сполучний атом кисню. Типові "гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси" групи, застосовувані відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, -OCHF<sub>2</sub> (дифторметоксі),

-OCF<sub>3</sub>(трифторметоксі) та -OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(гексафторізопропоксі).

20 "Циклоалкокси" відноситься до групи, що містить циклоалкільний радикал, визначений вище, приєднаний через сполучний атом кисню. Термін "(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси" відноситься до не ароматичного, насиченого, циклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до семи атомів вуглецю в кільці, приєднаних через сполучний атом кисню. Типові "(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси" групи, застосовувані відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, циклопропілокси, циклобутілокси, циклопентилокси, циклогексилокси та циклогептілокси.

25 У даному описі, "галоген" або "гало" відноситься до F, Cl, Br або I. "Оксо" представляє кисневу групу з подвійним зв'язком; наприклад, якщо вона приєднана безпосередньо до атома вуглецю, карбонільну групу (C=O). "Гідроксі" або "гідроксил" означає радикал -OH. У даному описі термін "ціано" відноситься до групи -CN.

У даному описі, "4-6-членний гетероциклоалкіл" представляє групу або частину, що містить не ароматичний одновалентний моноциклічний радикал, який насичений або частково ненасичений, що містить 4, 5 або 6 атомів у кільці, який включає один або два гетероатоми, незалежно вибраних з кисню, сірки й азоту. Ілюстративні приклади 4-6-членних гетероциклоалкільних груп, застосовуваних відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолідиніл, імідазолініл, оксазолініл, тіазолініл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, 1,3-діоксоланіл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл та 1,3-дитіаніл.

35 У даному описі, "5- або 6-членний гетероарил" представляє групу або частину, що містить ароматичний одновалентний моноциклічний радикал, що містить 5 або 6 атомів у кільці, включаючи, щонайменше, один атом вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки. Вибрані 5-членні гетероарильні групи містять один гетероатом азоту, кисню або сірки в кільці і необов'язково містять 1, 2 або 3 додаткових атомів азоту в кільці. Вибрані 6-членні гетероарильні групи містять 1, 2 або 3 гетероатоми азоту в кільці. Ілюстративні приклади 5- або 6-членних гетероарильних груп, застосовуваних відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 45 триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл та триазиніл.

У даному описі термін "необов'язково" означає, що описувана подія може статися або не статися, і включає і подію, яка сталася, і подію, яка не сталася.

Термін "незалежно" означає, що якщо більш за одного замісника вибирають з безлічі можливих замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними. Альтернативні визначення різних груп і замісних груп формули (I), представлені в описі, призначені для конкретного опису кожного виду сполук, представлених тут, окремо, а також груп з одного або більше видів сполук. Обсяг даного винаходу включає будь-яке поєднання визначень цих груп та замісних груп.

55 Фармацевтичні композиції

У винаході також представлена фармацевтична композиція (також названа фармацевтичний склад), що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше наповнювачів (також названих носіями та/або розчинниками в галузі фармацевтики). Наповнювачі є фармацевтично прийнятними в тому, що вони сумісні з іншими інгредієнтами композиції і не шкідливі для їх реципієнта (тобто пацієнта).

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, представлений спосіб отримання фармацевтичної композиції, що включає змішування (або домішування) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, з, щонайменше, одним наповнювачем.

Фармацевтичні композиції можуть бути в стандартній лікарській формі, що містить певну кількість активного інгредієнта на лікарську форму. Така форма може містити терапевтично ефективну дозу сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або частину терапевтично ефективної дози, таку, що декілька стандартних лікарських форм може вводитися в даний проміжок часу для досягнення бажаної терапевтично ефективної дози. Переважні стандартні лікарські композиції включають добову дозу або субдозу, як вказано вище, або її відповідну частину, активного інгредієнта. Далі, такі фармацевтичні композиції можуть бути отримані будь-якими способами, відомими в галузі фармацевтики.

Фармацевтичні композиції можуть бути адаптовані для введення будь-яким прийнятним шляхом, наприклад, пероральним (включаючи букальний або під'язиковий), ректальним, назальним, місцевим (включаючи букальний, під'язиковий або черезшкірний), вагінальним або парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або внутрішньошкірний) шляхом. Такі композиції можуть бути отримані будь-якими способами, відомими в галузі фармацевтики, наприклад, змішуванням активного інгредієнта з наповнювачем(ами).

Якщо вони призначені для перорального введення, фармацевтичні композиції можуть являти собою окремі одиниці, як-от таблетки або капсули, порошки або гранули, розчини або суспензії у водних або не водних рідинах, їстівні піни або збиті креми, масло у воді рідкі емульсії або вода у маслі рідкі емульсії. Сполука або сіль за даним винаходом або фармацевтична композиція за даним винаходом також можуть бути включені до складу цукерок, вафель та/або пластинки на язик для введення як "швидкорозчинний" лікарський засіб.

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки або капсули, активний лікарський компонент може бути об'єднаний з пероральним, не токсичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, як-от етанол, гліцерин, вода та подібні. Порошки або гранули отримують подрібненням сполуки до прийнятного розміру частинок і змішуванням з таким самим тонкоподрібненим фармацевтичним носієм, як-от їстівний вуглевод, як-от, наприклад, крохмаль або маніт. Також можуть бути присутніми смакові добавки, консерванти, диспергуючі агенти та фарбники.

Капсули отримують приготуванням порошкової суміші, як описано вище, яку засипають в желатинові або не желатинові оболонки. Гліданти і змащуючі агенти, як-от колоїдний двоокис кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, твердий поліетиленгліколь, можуть бути додані в порошкову суміш до операції заповнення. Розпушувальний або солубілізуючий агент, як-от агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію, також можуть бути додані для поліпшення доступності лікарського засобу при переварюванні капсули.

Більш того, за бажання або необхідності, прийнятні сполучні агенти, мастильні агенти, розпушувальні агенти та фарбники можуть бути додані в суміш. Прийнятні сполучні агенти включають крохмаль, желатин, природні цукри, як-от глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні і синтетичні камеді, як-от аравійська камедь, трагакант, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски та подібні. Мастильні агенти, застосовувані в даних лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та подібні. Розпушувачі включають, без обмежень, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь та подібні.

Таблетки отримують, наприклад, отриманням порошкової суміші, гранулюванням або брикетуванням, додаванням мастильного агента і розпушувача і пресуванням у таблетки. Порошкову суміш отримують змішуванням сполуки, відповідним чином подрібненої, з розчинником або основою, як описано вище, і, необов'язково, зі сполучним агентом, як-от карбоксиметилцелюлоза і альгінат, желатин або полівінілпіролідон, сповільнювачем розчинення, як-от парафін, прискорювачем резорбції, як-от четвертинна сіль, та/або агентом абсорбції, як-от бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкова суміш може бути гранульована змочуванням сполучним агентом, як-от сироп, крохмальна паста, клеєм на основі аравійської камеді або розчинами целюлозних або полімерних матеріалів, і пропущена через сито. Альтернативно гранулюванню, порошкова суміш може бути пропущена через машину для виробництва таблеток, що дає не повністю сформовані брикети, розбивані на гранули. Гранули можуть бути змащені для запобігання прилипанню до голівок для отримання таблеток додаванням стеаринової кислоти, стеарату, тальку або мінерального масла. Змащену суміш потім пресують у таблетки. Сполука або сіль за даним винаходом також можуть бути об'єднані з вільноплинним інертним носієм і спресовані в таблетки відразу, без проходження стадій

гранулювання або брикетування. Може бути нанесене чисте непрозоре покриття, що складається із захисного шару шелаку, покриття з цукру або полімерного матеріалу і поліруюче покриття з воску. У ці покриття можуть бути додані фарбники для того, щоб розрізняти різні дози.

Пероральні рідини, як-от розчини, сиропи і еліксири, можуть бути отримані у вигляді стандартних лікарських форм так, щоб певна кількість форми містила певну кількість активного інгредієнта. Сиропи можуть бути отримані розчиненням сполуки або її солі за даним винаходом у водному розчині з прийнятним смаком, еліксири отримують із застосуванням не токсичних спиртових носіїв. Суспензії можуть бути отримані диспергуванням сполуки або її солі за даним винаходом у не токсичному носіїві. Солюбілізатори і емульгатори, як-от етоксильовані ізостеарилові спирти і прості ефіри поліоксіетиленсорбіту, консерванти, смакові добавки, як-от перцева м'ята, природні підсолоджувачі, сахарин або інші штучні підсолоджувачі і подібні також можуть бути додані.

Якщо це можливо, стандартні лікарські композиції для перорального введення можуть бути мікроінкапсульовані. Композиція також може бути отримана так, щоб забезпечувати пролонговане або сповільнене виділення, наприклад, нанесенням покриття або укладання порошку в полімери, віск або подібні.

Відповідно до даного винаходу, таблетки і капсули переважні для введення фармацевтичної композиції.

У даному описі термін "лікування" відноситься до полегшення вказаного стану, усунення або зниження одного або більш симптомів стану, уповільненню або усуненню розвитку стану і профілактиці або затримці повторного настання стану у пацієнта або персони, що раніше страждала або була діагностована.

У даному винаході представлений спосіб лікування ссавця, особливо людини, що страждає на ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, депресію, тривожність, наркоманію, залежність від речовин або їх поєднання. Таке лікування включає стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, вказаному ссавцеві, особливо людині. Лікування також включає стадію введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, вказаному ссавцеві, особливо людині.

У даному описі термін "ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного агента, яке викликає біологічну або медичну реакцію тканин, системи, тварини або людини, яка очікується, наприклад, дослідником або клініцистом.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість яку, в порівнянні з відповідним пацієнтом, який не отримував таку кількість, дає покращуване лікування, загоєння, профілактику або полегшення захворювання, розладу або побічного ефекту, або зниження швидкості розвитку захворювання або розладу. Термін також включає в свій обсяг кількість, ефективну для поліпшення нормальної фізіологічної функції. Для застосування в терапії, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I), а також її солі, може вводитися у вигляді хімічної сировини. Додатково, активний інгредієнт може бути представлений у вигляді фармацевтичної композиції. Хоча можливо, аби, для застосування в терапії, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, могла вводитися у вигляді хімічної сировини, вона зазвичай представлена у вигляді активного інгредієнта фармацевтичної композиції або складу.

Точна терапевтично ефективна кількість сполуки або її солі за даним винаходом залежить від безлічі чинників, що включають, але не обмежених ними, вік і масу тіла пацієнта, точного розладу, що потребує лікування і його тяжкості, природи фармацевтичної композиції/складу і способу введення, і, кінець кінцем, знаходиться на розсуді терапевта або ветеринара. Зазвичай, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, вводиться для лікування в кількості від близько 0,1 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта (пацієнта, ссавця) на добу, і переважніше, в інтервалі від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла на добу. Прийнятні добові дози можуть бути від близько 0,1 до близько 1000 мг/доба і, переважно, від близько 1 до близько 100 мг/доба. Ця кількість може даватися однією дозою на добу або безліччю (наприклад, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або більше) субдоз на добу так, щоб загальна добова доза була такою самою. Ефективна кількість солі може бути визначена як пропорція до найефективнішої кількості сполуки формули (I). Подібні дози мають бути прийнятними для лікування інших станів, вказаних тут для лікування. Загалом, визначення прийнятних доз може бути легко проведене фахівцем у галузі медицини або фармацевтики.

Додатково, в даному винаході представлено застосування сполуки за даним винаходом у поєднанні з терапіями по корекції маси тіла або іншими терапіями, що знижують тригліцериди.

Зокрема, в даному винаході представлено поєднання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або її фармацевтичної композиції з, щонайменше, одним іншим терапевтично активним агентом, включаючи інші лікарські засоби від ожиріння та/або протидіабетичні лікарські засоби. Такий інший терапевтично активний агент може включати, наприклад, метформін (Glucophage®), антагоністи рецептора СВ1, агоністи GLP-1, опіоїдні антагоністи та інгібітори повторного поглинання нейротрансмітерів. Якщо сполуку за даним винаходом застосовують у поєднанні з іншим лікарським засобом від ожиріння або протидіабетичним лікарським засобом, фахівцеві у даній галузі техніки буде зрозуміло, що доза кожної сполуки або лікарського засобу може відрізнятися від дози сполуки, коли вона застосовується окремо.

Прийнятні дози легко розуміються і визначаються фахівцем у даній галузі техніки. Прийнятна доза сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і іншого терапевтично активного агента(ів) і відповідний час введення вибирається так, щоб досягти бажаного об'єднаного терапевтичного ефекту, і це знаходиться в компетенції лікаря або клініциста.

#### Одержання СПОЛУК

##### Загальні схеми синтезу

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані безліччю способів, включаючи добре відомі стандартні способи синтезу. Ілюстративні загальні способи синтезу представлені нижче, потім у робочих прикладах отримують конкретні сполуки відповідно до даного винаходу. Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що якщо описаний тут замісник не сумісний із способами синтезу, описаними тут, замісник може бути захищений відповідною захисною групою, яка стабільна в умовах реакції. Захисна група може бути видалена у відповідний момент ходу реакції із отриманням бажаної проміжної або цільової сполуки. На всіх схемах, описаних нижче, захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп застосовують, де необхідно, згідно із загальними принципами синтетичної хімії. Захисні групи використовують згідно із стандартними способами органічного синтезу (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, включеною сюди як посилання в тому, що стосується захисних груп). Ці групи видаляють на зручній стадії синтезу сполуки із застосуванням способів, які очевидні фахівцям у даній галузі техніки. Вибір способів, а також умов реакцій та порядку їх проведення відповідає отриманню сполук відповідно до даного винаходу.

Синтез сполук загальної формули (I) і його фармацевтично прийнятних похідних і солей може здійснюватися, як показано на схемах 1-5 фахівцем у даній галузі техніки. У представленому нижче описі групи є такими, як визначені вище для сполуки формули (I), якщо не вказано інакше. Вихідні матеріали комерційно доступні або можуть бути отримані з комерційно доступних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані, як показано на схемі 1. Відповідним чином заміщена похідна 5-броміндолу або азаїндолу А може бути оброблена відповідним чином заміщеним алкільним (або циклоалкільним або гетероциклоалкільним) або фенільним (або гетероарильним) попередником поєднання, як-от бромід, йодид або трифлат, у стабільних умовах для проведення відповідного алкілювання або арилювання із отриманням похідної індолу або азаїндолу В. Індол або азаїндол В може бути підданий амінуванню в умовах Бухвальда із застосуванням відповідним чином захищеного етаноламіну за наявності реагентів, як-от ацетат паладію, ліганд, як-от X-Phos і основа, як-от карбонат цезію, в толуолі при 110°C. Отриману проміжну сполуку С потім може бути піддано поєднанню з хлоридом 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу із отриманням сполуки D. Дезилування проміжної сполуки D у стандартних умовах TBAF дає сполуку E, яку потім піддають замиканню кільця нагріванням реакційної суміші в ацетонітрилі при 80°C за наявності основи, як-от триетиламін, із отриманням сполуки F. Заміщення хлорного залишку в проміжній сполуці F аміногрупою за допомогою обробки аміаком при кімнатній температурі дає сполуку формули (I) (1a).

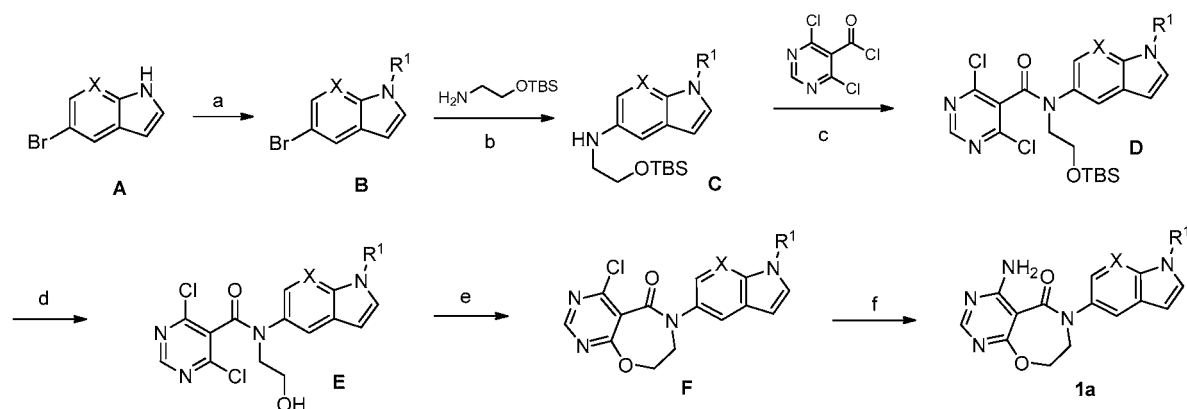


Схема 1. Реагенти та умови: а)  $R^1$ -Br або  $R^1$ -OTf,  $Cs_2CO_3$ , ДМФ,  $70^\circ C$  АБО  $R^1$ -I/ $R^1$ -Br, CuBr,  $Cu(OAc)_2$ ,  $K_2CO_3$ , NaOH, ДМФ,  $105^\circ C$  АБО  $R^1$ -I/ $R^1$ -Br, CuBr,  $Cu(OAc)_2$ ,  $K_2CO_3$ , NaOH, ДМФ,  $130^\circ C$ ; б)  $Pd(OAc)_2$ ,  $Cs_2CO_3$ , X-Phos, толуол,  $110^\circ C$ ; в) ДХМ,  $Et_3N$ , КТ; г) TBAF, ТГФ, КТ; е)  $CH_3CN$ ,  $Et_3N$ ,  $80^\circ C$ ; ф)  $NH_3$ , діоксан, КТ.

Сполуки формули (I) також можуть бути отримані, як показано на схемі 2. Прийнятним чином заміщена похідна 5-броміндолу або азаіндолу А може бути оброблене 1-(бензилокси)-2-бромбензолом для проведення відповідного арилювання із отриманням сполуки Г. Сполука Г може бути піддана амінуванню в умовах Бухвальда із застосуванням прийнятним чином заміщеного етаноламіну за наявності реагентів, як-от ацетат паладію, ліганд, як-от X-Phos, і основа, як-от карбонат цезію, в толуолі при  $110^\circ C$ . Отримана проміжна сполука Н потім може бути піддана поєднанню з хлоридом 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу із отриманням сполуки І. Дезилування проміжної сполуки І у стандартних умовах TBAF дає сполуку Ж, яку потім піддають замиканню кільця нагріванням реакційної суміші в ацетонітрилі при  $80^\circ C$  за наявності основи, як-от триетиламін, із отриманням сполуки К. Заміщення хлорного залишку в проміжній сполуці К аміногрупою за допомогою обробки аміаком при кімнатній температурі дає амінопіримідин Л. Захищений фенол у сполуці Л потім вивільняють в умовах каталізованого паладієм на вугіллі гідрогенлізу із отриманням фенолу М, який потім може бути алкілований прийнятними алкілбромідами R-Br у стандартних умовах із отриманням сполуки формули (I) (1b).

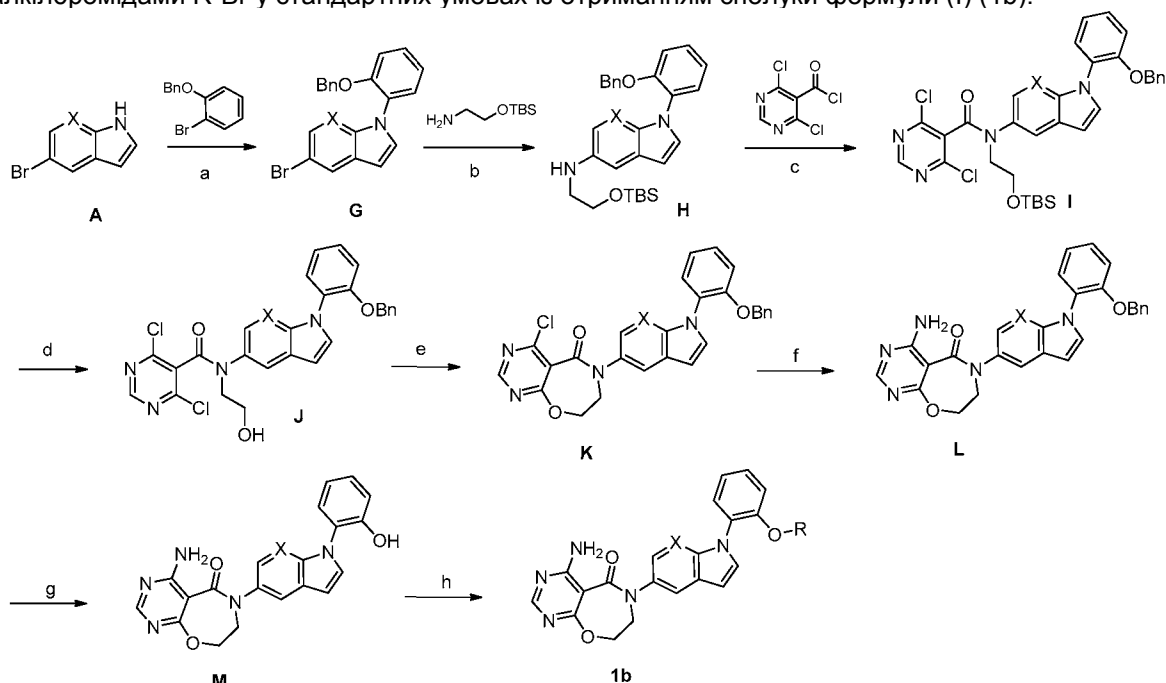


Схема 2. Реагенти та умови: а) CuBr, етан-1,2-діамін,  $K_2CO_3$ , ДМФ,  $100^\circ C$ ; б)  $Pd(OAc)_2$ ,  $Cs_2CO_3$ , X-Phos, толуол,  $100^\circ C$ ; в) ДХМ,  $Et_3N$ , КТ; г) 3N HCl-MeOH, КТ; е)  $CH_3CN$ ,  $Et_3N$ ,  $80^\circ C$ ; ф)  $NH_3$ , діоксан, КТ; г) MeOH,  $HCO_2NH_3$ , Pd/C, кип'ячення із зворотним холодильником; х)  $R^1$ -Br, ДМФ,  $Cs_2CO_3$ , КТ.

Сполуки формули (I) також можуть бути синтезовані, як показано на схемі 3. Прийнятним чином заміщену похідну 5-броміндолу або азаіндолу А обробляють спочатку фосгеном при  $0^\circ C$



для перетворення її на реакційноздатну похідну ацилу, яку потім обробляють прийнятним чином заміщеним ацилгідразиним за наявності триетиламіну при кімнатній температурі з отриманням діацилгідрозину N. Перетворення сполуки N на похідну оксадіазолу O може проводитися обробкою  $\text{POCl}_3$  у киплячому із зворотним холодильником толуолі. Арилбромід O може бути підданий амінуванню в умовах Бухвальда із застосуванням прийнятним чином захищеного етаноламіну за наявності реагентів, як-от ацетат паладію, ліганд, як-от X-Phos, і основа, як-от карбонат цезію в толуолі при  $110^\circ\text{C}$ . Отримана проміжна сполука P потім може бути залучена в поєднанні з хлоридом 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу із отриманням сполуки Q. Дезилування проміжної сполуки Q у стандартних кислих умовах дає сполуку R, яку потім піддають замиканню кільця нагріванням реакційної суміші в ацетонітрилі при  $80^\circ\text{C}$  за наявності основи, як-от триетиламін, із отриманням сполуки S. Заміщення хлорного залишку в проміжній сполуці S аміногрупою за допомогою обробки аміаком при кімнатній температурі дає сполуку формули (I) (1c).

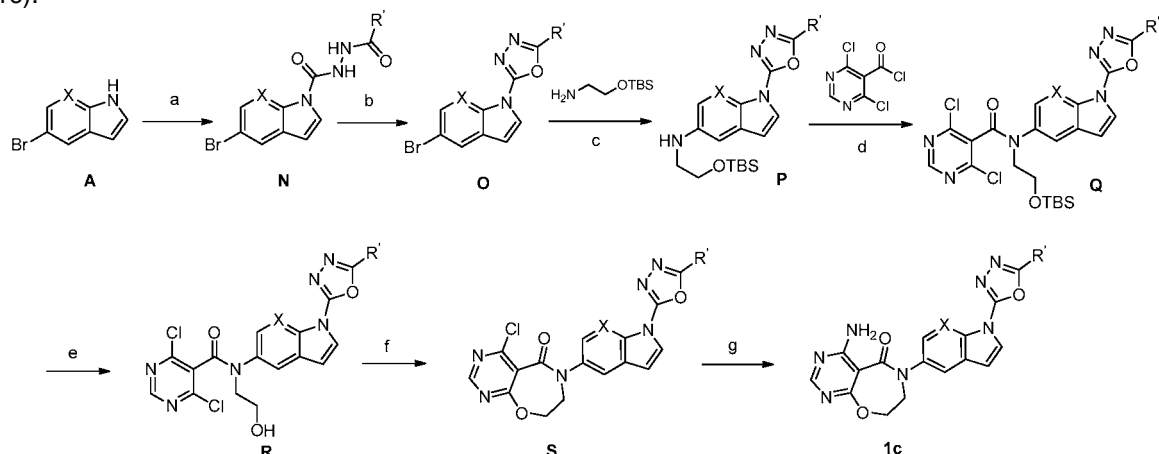


Схема 3. Реагенти та умови: а) 20 %  $\text{COCl}_2$  в толуолі, ТЗА, ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ ; потім  $\text{NH}_2\text{NHCOR}$ , TEA, КТ; б)  $\text{POCl}_3$ , толуол,  $110^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , X-Phos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , толуол,  $110^\circ\text{C}$ ; г)  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДХМ, КТ; е) 3 %  $\text{HCl-MeOH}$ , КТ; ф)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; г)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ.

Сполуки формули (I) також можуть бути синтезовані, як показано на схемі 4. Похідну нітроіндоліну Т бромують на першій стадії із застосуванням бром у оцтовій кислоті із отриманням мета-бромованного продукту U. Індолін U потім окислюють до стабільнішого індолу V, який потім алкілюють (або арилюють, відповідно) прийнятним бромідним реагентом  $\text{R}^1\text{-Br}$  за наявності карбонату цезію і ДМФ із отриманням індолу W. Бром у сполуці W може бути підданий реакції поєднання з прийнятною бороновою кислотою (або складним ефіром бороновату) у стандартних умовах Сузуки (або аміном в умовах Бухвальда) із отриманням 7-заміщеного похідної індолу AA. Нітрогрупу відновлюють до відповідного аміну гідрогенолізом за наявності паладію на вугіллі із отриманням сполуки AB. Анілін AB потім може бути алкілований з прийнятним чином заміщеним бромідом в умовах нагрівання із отриманням проміжної сполуки C, яка може бути перетворена на сполуку формули (I) (1d) як описано на схемі 1.

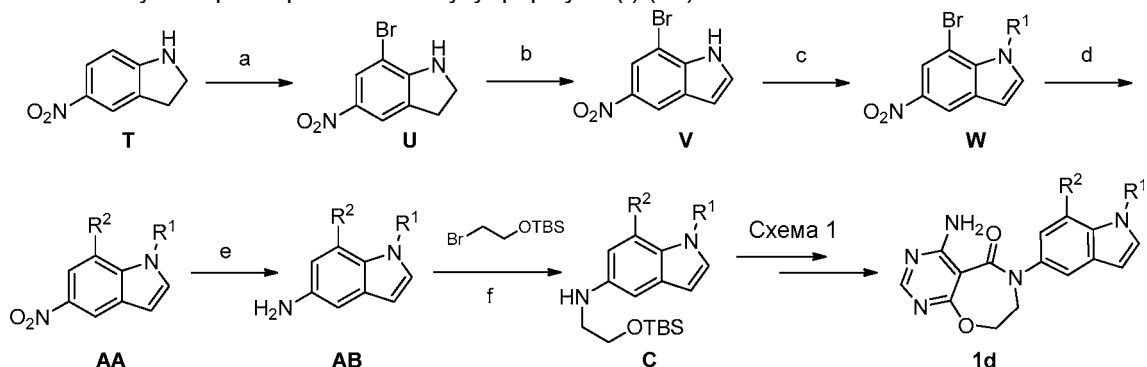


Схема 4. Реагенти та умови: а)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; б) ДДХ,  $\text{EtOH}$ , ІПА,  $80^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{R}^1\text{-Br}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФ,  $70^\circ\text{C}$ ; г)  $\text{R}^2\text{-B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , толуол- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; е)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2$ , КТ; ф)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули (I) також можуть бути синтезовані, як показано на схемі 5. Індол AC може бути ацилований обробкою відповідним хлорангідридом  $\text{R}'\text{COCl}$  із отриманням індолу AD. N-

Алкилювання або арилювання дає проміжну сполуку АЕ. Поєднання броміндолу АЕ з прийнятним чином заміщеним етаноламіном у стандартних умовах Бухвальда дає похідну індолу АФ. Проміжна сполука АФ може бути перетворена на сполуку формули (I) (1e) як показано на схемі 1.

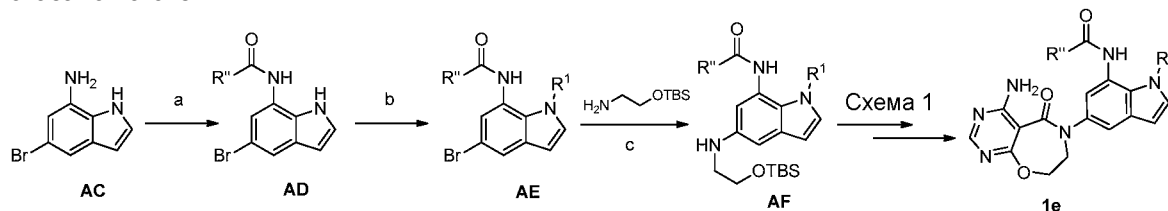


Схема 5. Реагенти та умови: а)  $R''\text{COCl}$ , ДХМ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , КТ; б)  $R^I\text{-I}/R^I\text{-Br}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ , ДМФ,  $140^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , X-Phos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , толуол,  $100^\circ\text{C}$ .

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Представлені нижче приклади ілюструють даний винахід. Ці приклади не обмежують обсяг даного винаходу, але являють собою керівництво для фахівця в даній галузі техніки по отриманню й застосуванню сполук, композицій та способів відповідно до даного винаходу. Хоча описані конкретні варіанти даного винаходу, фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що різні зміни і модифікації можуть бути зроблені не виходячи за суть та обсяг винаходу. Якщо не вказано інакше, реагенти комерційно доступні або можуть бути отримані методами, описаними в літературі. Символи і умовні позначення, застосовувані в описах способів, схем і прикладів, відповідають тим, які застосовують у сучасній хімічній літературі, наприклад, Journal of the American Chemical Society або Journal of Biological Chemistry.

У прикладах:

хімічні зсуви описані як мільйонні долі (м.д.). Константи взаємодії (J) дані в герцах (Гц). Структури розщеплювання описують очевидну безліч і позначені як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів), м (мультиплет), розш (розширений).

Флеш-хроматографію на колонці проводять на силікагелі.

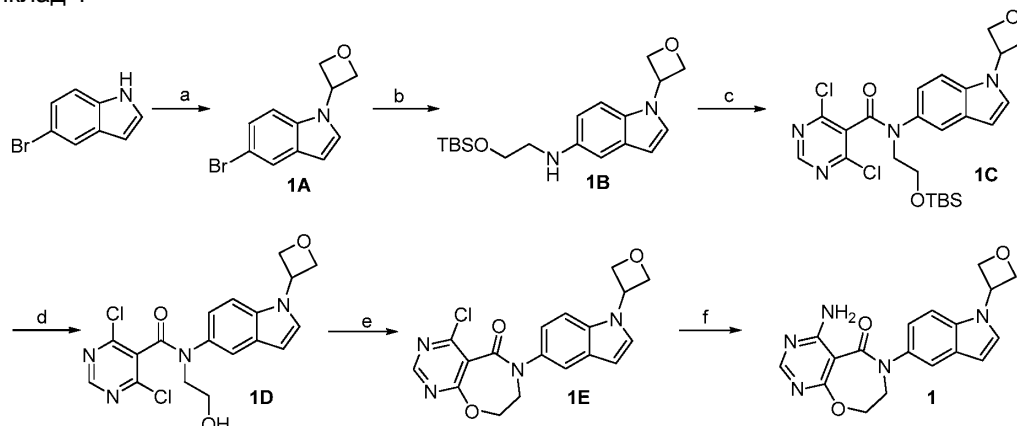
Програмою, що надає назви, є ChemDraw®.

Абревіатури:

Ac	ацетил
ACN	ацетонітрил
AcOH	оцтова кислота
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	карбонат цезію
ДХЕ	дихлоретан
ДХМ	дихлорметан
ДДХ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
ДМФ	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
$\text{Et}_3\text{N}$	триетиламін
EtOH	етанол
г	грам(и)
год.	година(и)
m/z	відношення маси до заряду
MeOH	метанол
ммоль	мілімолі
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Oxz	оксазепінони
Pd	паладій
Pd/C	паладій на вугіллі
$\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf}$	[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат паладію
Pu	піридин
КТ	кімнатна температура
ФТБА	фторид тетрабутиламонію
ТБДМС(ТБС)	трет-бутилдиметилсиліл
$\text{Tf}_2\text{O}$	трифторметансульфоновий ангідрид
ТФК	трифтороцтова кислота
ТФУА	трифтороцтовий ангідрид

ТГФ  
X-Phosтетрагідрофуран  
2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

## Приклад 1



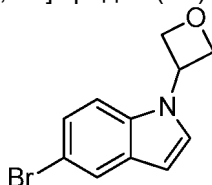
Реагенти та умови: а) Оксетан-3-іл-метансульфонат,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФ,  $70^\circ\text{C}$ , 1 год.; б)  
 5  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-Phos, толуол,  $110^\circ\text{C}$ , 12 год.; в) хлорид 4,6-  
 дихлорпіримідин-5-карбоніл, ДХМ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , КТ, 4 год.; г) ФТБА, ТГФ, КТ, 2 год.; д)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  
 $80^\circ\text{C}$ , 6 год.; е)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ, 2 год.

## Методики

4-Аміно-6-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо

[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:

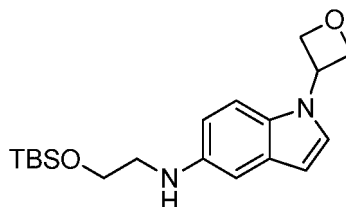
5-Бром-1-(оксетан-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (1A):



Оксетан-3-іл-метансульфонат (1,397 г, 9,18 ммоль) додавали до розчину 5-бром-1H-індолу  
 (1,5 г, 7,65 ммоль) в ДМФ (15 мл) з подальшим додаванням карбонату цезію (3,74 г, 11,48  
 15 ммоль) і суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Нерозчинні тверді речовини  
 фільтрували, фільтрат концентрували і залишок розділяли між етилацетатом та водою.  
 Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат  
 концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 5 %  
 етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,6 г, 30,5 %) у вигляді  
 20 масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H),  
 7,30 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,58-5,45 (м, 1H), 5,17 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H),  
 5,05 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=252$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

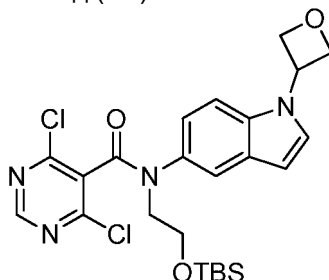
N-(2-(трет-Бутилдиметилсिलілокси)етил)-1-(оксетан-3-іл)-1H-  
 25 індол-5-амін (1B):



Суміш Прикладу 1A (0,6 г, 2,38 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсिलілокси)етанаміну (0,501 г,  
 2,86 ммоль), карбонату цезію (1,163 г, 3,57 ммоль), ацетату паладію (0,0534 г, 0,238 ммоль) і X-  
 Phos (0,113 г, 0,238 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником при  $110^\circ\text{C}$  в  
 30 атмосфері аргону протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом,  
 промивали водою (2x20 мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та  
 фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із  
 застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,45 г,

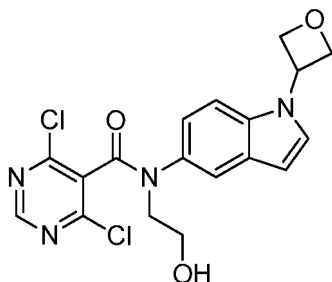
33 %) у вигляді масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,02-6,87 (м, 1H), 6,43 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,13 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 5,05 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,84 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,27 (т,  $J=5,2$  Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=347$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5 N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (1C):



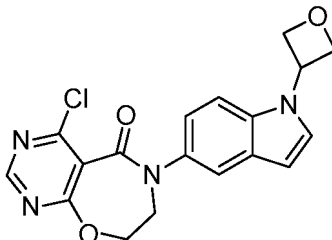
10 Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,276 г, 1,558 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали по краплях до крижаного розчину Прикладу 1В (0,45 г, 1,299 ммоль) і триетиламіну (0,543 мл, 3,90 ммоль) в ДХМ (20 мл) і суміші перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,45 г, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,50 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,12 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,97 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,03 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,89 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,05 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=521$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (1D):



20 ФТБА (0,301 г, 1,151 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали до розчину Прикладу 1С (0,3 г, 0,575 ммоль) в ТГФ (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. ТГФ видаляли у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,21 г, 46 %) у вигляді твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,33 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,23 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=10,4$  Гц, 1H), 6,55 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,14 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,99 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,14 (т,  $J=5,2$  Гц, 2H), 3,93 (т,  $J=5,2$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=407$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

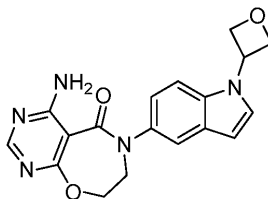
30 4-Хлор-6-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (1E):



35 Суспензію Прикладу 1D (0,21 г, 0,516 ммоль) і триетиламіну (0,216 мл, 1,547 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) перемішували при 80°C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували у вакуумі і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,16 г, 73 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$

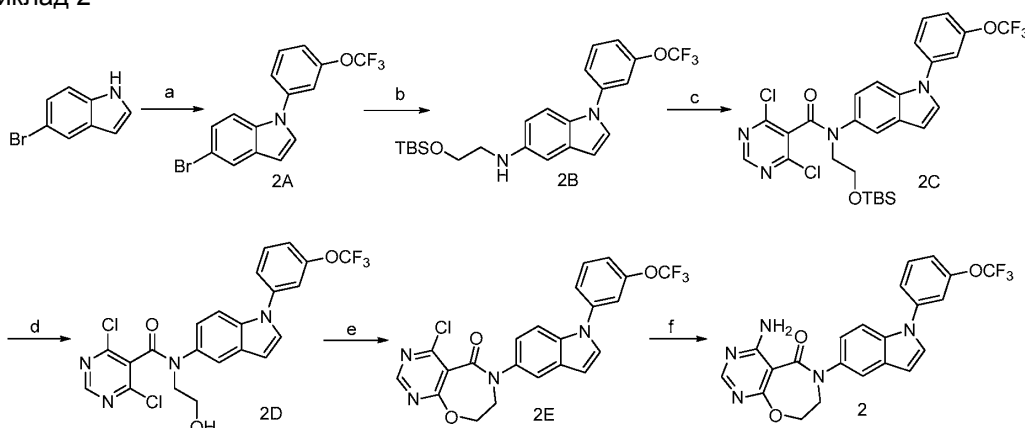
ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,22 (дд,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,64 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 5,57 (м, 1H), 5,20 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 5,07 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,80 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 4,08 (т,  $J=5,2$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=371$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

4-Аміно-6-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (1):



Розчин Прикладу 1Е (0,15 г, 0,405 ммоль) в 0,5М аміаку в 1,4-діоксані (8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,08 г, 52,3 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,81 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,65-7,58 (м, 3H), 7,55 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=9,0$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 5,78 (м, 1H), 5,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 4,93 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,64 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,98 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=352$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; ВЕРХ чистота: 94 %.

Приклад 2

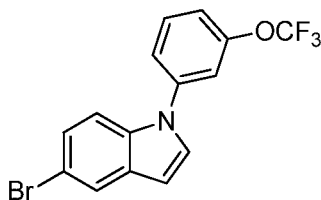


Реагенти та умови: а) 1-йод-4-(трифторметоксі)бензол,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ , ДМФ,  $105^\circ\text{C}$ , 16 год.; б)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-Phos, толуол,  $110^\circ\text{C}$ , 4 год.; в) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу, ДХМ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , КТ, 2 год.; д) 1М  $\text{HCl}$ - $\text{MeOH}$ , КТ, 2 год.; е)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 12 год.; ф)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ, 2 год.

Методики

4-Аміно-6-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:

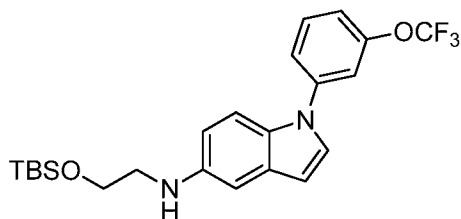
5-Бром-1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1H-індол (2A):



1-Йод-3-(трифторметил)бензол (2,204 г, 7,65 ммоль) додавали до розчину 5-бром-1H-індолу (1,5 г, 7,65 ммоль) і броміду міді(І) (0,110 г, 0,765 ммоль) в ДМФ (30 мл) з подальшим додаванням карбонату калію (2,115 г, 15,30 ммоль) і суміш перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 10 хв. Потім додавали  $\text{NaOH}$  (0,0131 г, 0,765 ммоль) і ацетат міді(ІІ) (0,138 г, 0,765 ммоль) при  $110^\circ\text{C}$  і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували, фільтрат концентрували і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,8 г, 29 %), яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення. ІЕР-МС  $m/z=356$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

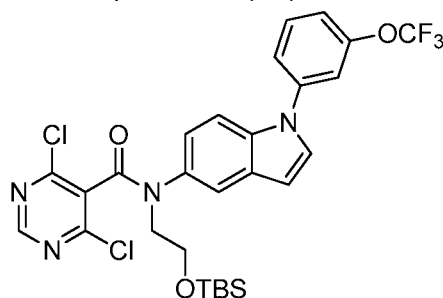
N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-1-(3-(трифторметоксі)

феніл)-1H-індол-5-амін (2B):



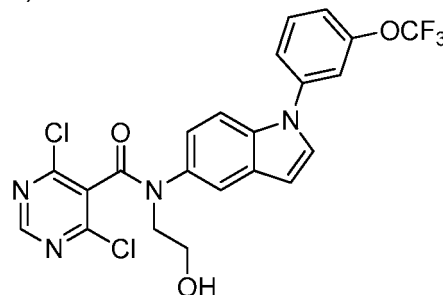
Суміш Прикладу 2A (0,8 г, 2,246 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокі)етанаміну (0,394 г, 2,246 ммоль), карбонату цезію (1,098 г, 3,37 ммоль), ацетату паладію (50,4 мг, 0,225 ммоль) і X-Phos (0,107 г, 0,225 ммоль) в толуолі (20 мл) в атмосфері аргону кип'ятили із зворотним холодильником при 110°C протягом 4 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,4 г, 39,5 %) у вигляді сиропу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,97 (шир.с, 1H), 3,86 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,27 (т, J=5,2 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,07 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=451 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокі)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (2C):



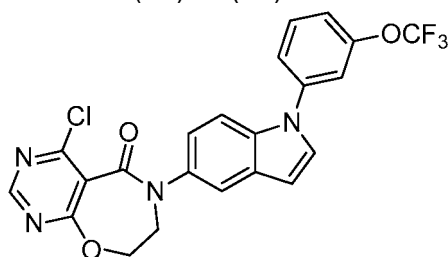
Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,188 г, 0,888 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 2B (0,4 г, 0,888 ммоль) і триетиламіну (0,188 мл, 3,55 ммоль) в ДХМ (25 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Суміш потім концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 12 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,3 г, 54 %) у вигляді сиропу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 5H), 7,22 (с, 1H), 6,62 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,06 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,6 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=626 (M+H)<sup>+</sup>.

4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (2D):



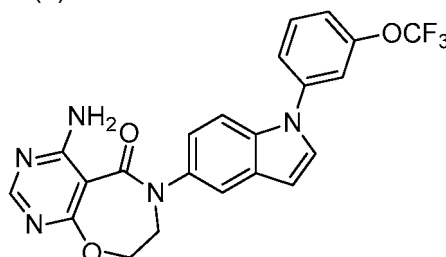
HCl (0,12 мл, 3,29 ммоль) додавали до розчину Прикладу 2C (0,3 г, 0,480 ммоль) у метанолі (15 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Метанол видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,2 г, 82 %) у вигляді твердої речовини, яку переносять на наступну стадію без подальшого очищення. ІЕР-МС m/z=511 (M+H)<sup>+</sup>.

4-Хлор-6-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он (2E):



Суспензію Прикладу 2D (0,2 г, 0,391 ммоль) і триетиламіну (0,156 мл, 1,565 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 90°C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,15 г, 81 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 3H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 7,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,82 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,10 (т, J=4,8 Гц, 2H). ІЕР-МС m/z=475 (M+H)<sup>+</sup>.

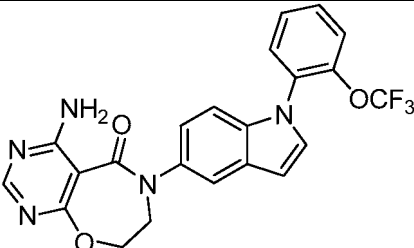
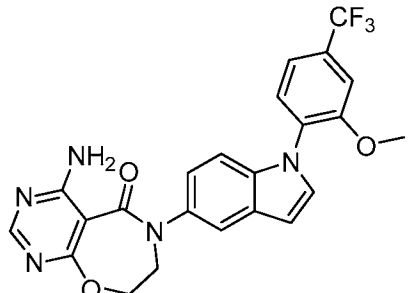
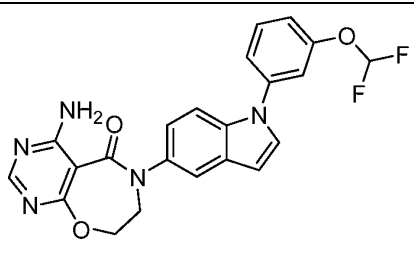
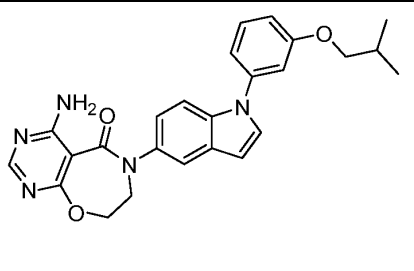
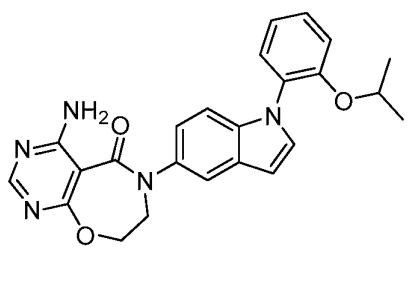
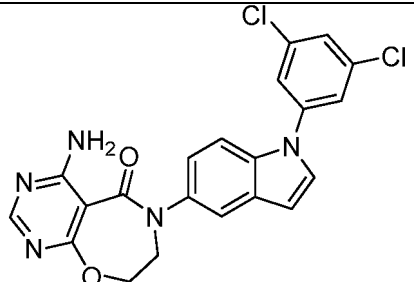
4-Аміно-6-(1-(3-(трифторметоксі)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он (2):



Розчин Прикладу 2E (0,15 г, 0,316 ммоль) в 0,5 М аміаку в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,095 г, 59 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14 (с, 1H), 7,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,72-7,57 (м, 7H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J<sub>1</sub>=2,0 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,97 (т, J=4,4 Гц, 2H). ІЕР-МС m/z=456 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS чистота: 91 %.

Приклади 3-12 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані в прикладах 1-2 із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

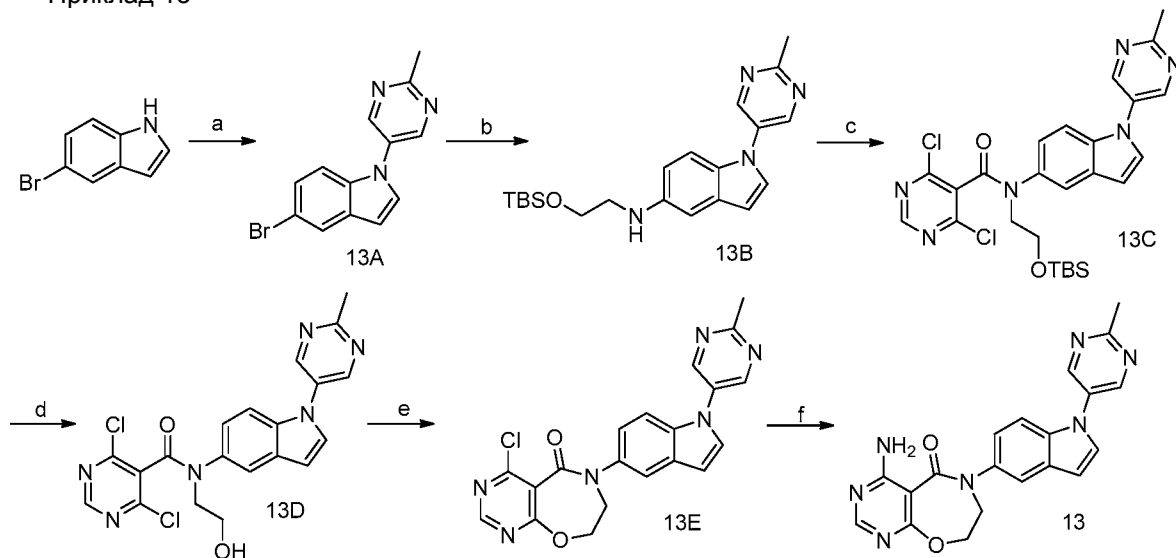
Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
3		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,64 (шир.с, 2H), 6,53 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,29 (м, 1H), 4,67 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,01 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,62-2,35 (м, 4H), 1,91-1,80 (м, 2H)	ІЕР-МС m/z=351 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 93 %
4		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,17 (с, 1H), 7,60 (шир.с, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,64 (м, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,98 (м, 2H), 1,09 (с, 6H)	ІЕР-МС m/z=368 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 96,9 %

5		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,14 (с, 1H), 7,67-7,60 (м, 7H), 7,55 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,72 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,98 (т, $J=4,4$ Гц, 2H)	ІЕР-МС $m/z=456$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 94 %
6		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,68-7,58 (м, 5H), 7,56 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,99 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H)	ІЕР-МС $m/z=470$ ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 93,7 %
7		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,77 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 5H), 7,52 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22 (дт, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 2H), 6,75 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J=4,4$ Гц, 2H)	ІЕР-МС $m/z=438$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 96 %
8		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,73 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,7-7,6 (м, 3H), 7,48 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,2-7,1 (м, 4H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,01 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)	ІЕР-МС $m/z=444$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 91,6 %
9		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,14 (с, 1H), 7,59 (шир.с, 2H), 7,55 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (м, 2H), 6,62 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,52 (м, 1H), 3,97 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 6H)	ІЕР-МС $m/z=430$ ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 96,4 %
10		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,70-7,55 (м, 5H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,65 (м, 2H), 4,01 (м, 2H)	ІЕР-МС $m/z=440$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 94,4 %



11		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,42 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,22-8,15 (м, 5H), 7,67 (шир.с, 2H), 7,59 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,70 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,07 (т, $J=6,9$ Гц, 2H)	ІЕР-МС $m/z=441$ ( $M+H$ ) $^+$ , ВЕРХ чистота: 97,8 %
12		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,86 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 6H), 7,14 (д, $J_1=8,7$ Гц, $J_2=1,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=5,1$ Гц, 2H)	ІЕР-МС $m/z=440$ ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 95 %

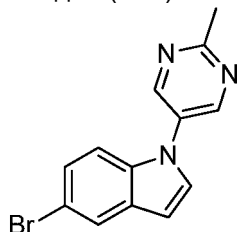
Приклад 13



- 5 Реагенти та умови: а) 5-бром-2-метилпіримідин, CuBr, Cu(OAc) $_2$ , K $_2$ CO $_3$ , NaOH, ДМФ, 130°C, 12 год.; б) NH $_2$ (CH $_2$ ) $_2$ OTBS, Pd(OAc) $_2$ , Cs $_2$ CO $_3$ , X-Phos, толуол, 80°C, 12 год.; в) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу, ДХМ, Et $_3$ N, КТ, 4 год.; д) 1М HCl-МеОН, КТ, 2 год.; е) CH $_3$ CN, Et $_3$ N, 85°C, 6 год.; ф) NH $_3$ , діоксан, кт, 2 год.

## Методи

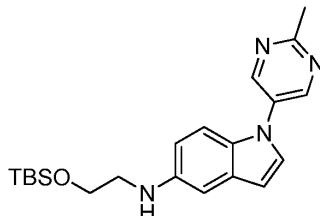
- 10 4-Аміно-6-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:  
5-Бром-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол (13А):



- 15 5-Бром-2-метилпіримідин (0,971 г, 5,61 ммоль) додавали до розчину 5-бром-1H-індолу (1 г, 5,1 ммоль) і броміду міді(I) (0,073 г, 0,51 ммоль) в ДМФ (10 мл) з подальшим додаванням карбонату калію (1,762 г, 12,75 ммоль) і отриману суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. Додавали NaOH (0,153 г, 3,83 ммоль) і ацетат міді(II) (0,009 г, 0,051 ммоль) при 110°C, і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений

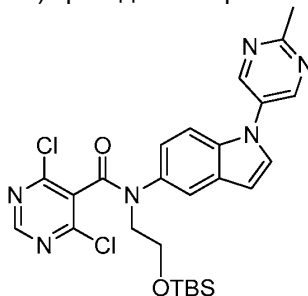
органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,25 г, 16 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,81 (с, 2H), 7,83 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J_{1=1,8}$  Гц,  $J_{2=8,7}$  Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,71 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 2,82 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=288$  ( $M+H$ ) $^+$ .

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-амін (13B):



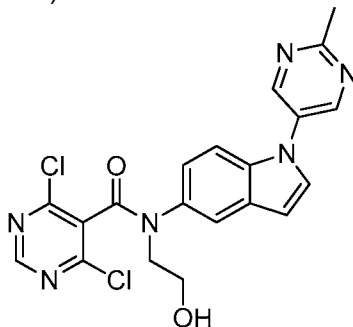
Суміш Прикладу 13A (0,25 г, 0,868 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокси) етанаміну (0,183 г, 1,041 ммоль), карбонату цезію (0,424 г, 1,301 ммоль), ацетату паладію (0,019 г, 0,087 ммоль) і X-Phos (0,0414 г, 0,087 ммоль) в толуолі (10 мл) в атмосфері аргону кип'ятили із зворотним холодильником при 110°C протягом 12 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,15 г, 32 %) у вигляді блідо-жовтого сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (с, 2H), 7,31 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,18 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,70 (дд,  $J_{1=2,1}$  Гц,  $J_{2=8,7}$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,0 (шир.с, 1H), 3,86 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 3,27 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,08 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=383$  ( $M+H$ ) $^+$ .

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (13C):



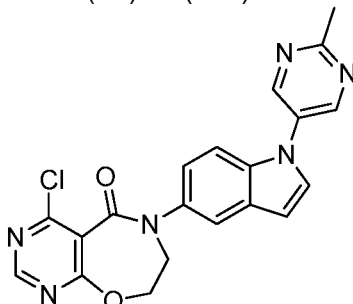
Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,099 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 13B (0,15 г, 0,392 ммоль) і триетиламіну (0,164 мл, 1,176 ммоль) в ДХМ (8 мл), і суміш перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом і промивали водою (2×15 мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,1 г, 36 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (с, 2H), 8,50 (с, 1H), 7,77 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J_{1=2,0}$  Гц,  $J_{2=8,8}$  Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 2H), 6,68 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,06 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,93 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=557$  ( $M+H$ ) $^+$ .

4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (13D):



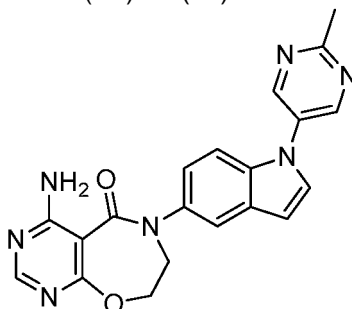
Розчин Прикладу 13C (0,1 г, 0,179 ммоль) в 5 мл метанольного розчину HCl (1M) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,07 г, 87 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 3H), 6,71 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,16 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 3,95 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 2,83 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=443$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-Хлор-6-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (13E):



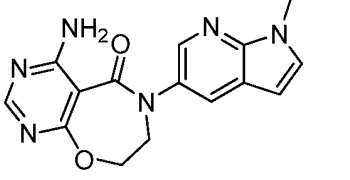
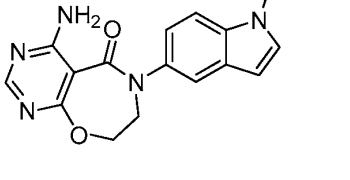
Суспензію Прикладу 13D (0,07 г, 0,158 ммоль) і триетиламіну (0,066 мл, 0,474 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) перемішували при 85°C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували та концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,055 г, 86 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,27 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,82 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 4,10 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 2,87 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=407$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-Аміно-6-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (13):

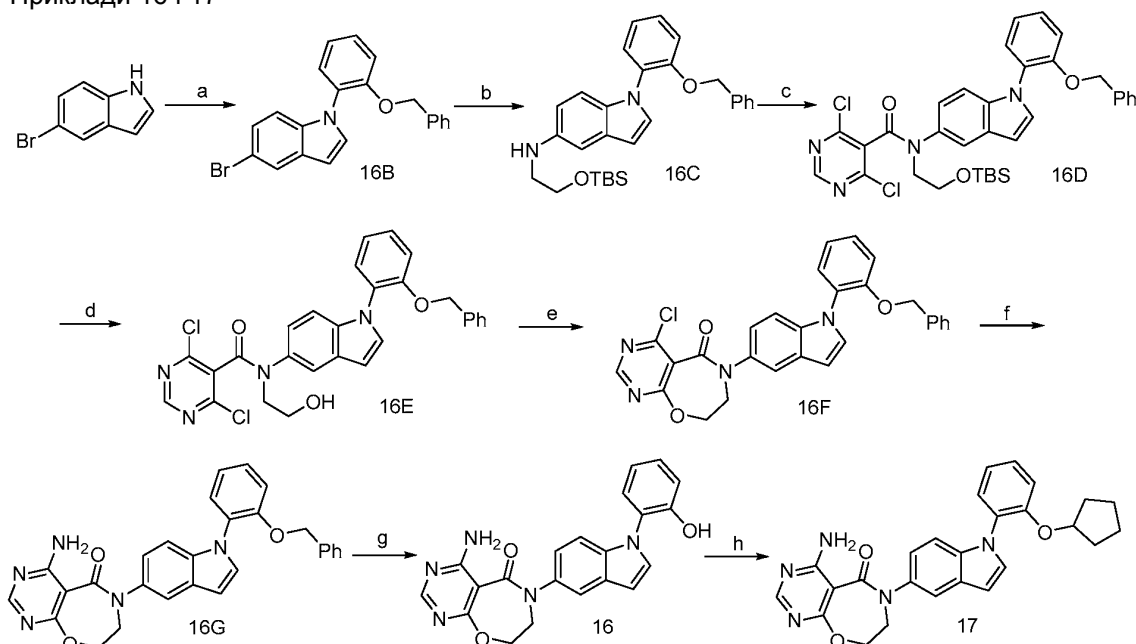


Розчин Прикладу 13E (0,055 г, 0,135 ммоль) в 0,5 М аміаку в 1,4-діоксані (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,035 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,03 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,81 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 4H), 7,21 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=9,0$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,65 (т,  $J=3,9$  Гц, 2H), 4,01 (т,  $J=3,9$  Гц, 2H), 2,73 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=388$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 98,8 %.

Приклади 14-15 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані в прикладі 13 із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

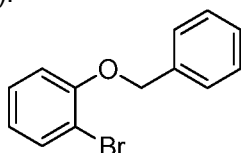
Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
14		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,95 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (дд, J <sub>1</sub> =8,4 Гц, J <sub>2</sub> =3,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (т, J=4,2 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H)	ІЕР-МС m/z=388 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 99 %
15		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,54 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J <sub>1</sub> =2,1 Гц, J <sub>2</sub> =8,7 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,65 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,99 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H)	ІЕР-МС m/z=403 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 95,7 %

## Приклади 16 і 17



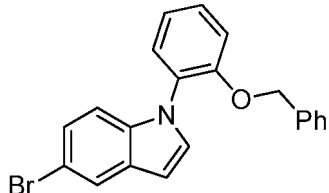
- 5 Реагенти та умови: а) 1-(Бензилокси)-2-бромбензол, CuBr, етан-1,2-діамін, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФ, 100°C, 14 год.; б) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОТБДМС, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-Phos, толуол, 100°C, 12 год.; в) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу, ДХМ, Et<sub>3</sub>N, КТ, 1 год.; д) 3N HCl-МеОН, КТ, 1 год.; е) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 год.; ф) NH<sub>3</sub>, діоксан, КТ, 2 год.; г) МеОН, НСО<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>, Pd/C, кип'ячення із зворотним холодильником, 3 год.; х) ДМФ, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, КТ, 12 год.

- 10 Методики  
4-Аміно-6-(1-(2-(циклопентилокси)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:  
1-(Бензилокси)-2-бромбензол (16А):



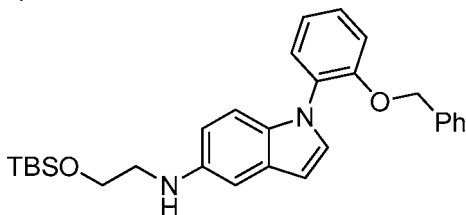
Карбонат калію (47,9 г, 347 ммоль) і бензилбромід (21,75 г, 127 ммоль) додавали в крижаний розчин 2-бромфенолу (20 г, 116 ммоль) в ДМФ (200 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (26 г, 85 %) у вигляді сиропу, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,59 (дд,  $J_1=7,5$ ,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 7,43-7,31 (м, 4H), 7,18 (дд,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 6,91 (дт,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=7,8$  Гц, 1H), 5,21 (с, 2H). ІЕР-МС  $m/z=263$  ( $M+H$ ) $^+$ .

1-(2-(Бензилоксі)феніл)-5-бром-1H-індол (16B):



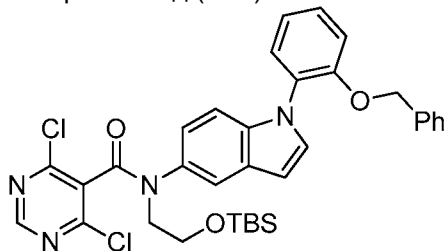
Карбонат калію (21,15 г, 153 ммоль), бромід міді (I) (1,463 г, 10,2 ммоль) і етан-1,2-діамин (0,307 г, 5,1 ммоль) додавали до суміші прикладу 16A (17,45 г, 66,3 ммоль) і 5-бром-1H-індолу (10 г, 51,0 ммоль) в ДМФ (80 мл), і отриману суміш перемішували при 100°C протягом 14 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували, і фільтрат концентрували і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 2 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (4,5 г, 23 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,81 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 3H), 7,28-7,08 (м, 8H), 6,63 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 5,12 (с, 2H). ІЕР-МС  $m/z=378$  ( $M+H$ ) $^+$ .

1-(2-(Бензилоксі)феніл)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокі)етил)-1H-індол-5-амін (16C):



Суміш Прикладу 16B (4,5 г, 11,90 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокі)етанаміну (4,17 г, 23,79 ммоль) і карбонату цезію (11,63 г, 35,7 ммоль) в толуолі (30 мл) дегазували аргоном протягом 15 хв і потім додавали ацетат паладію (0,40 г, 1,78 ммоль) і X-Phos (0,85 г, 1,78 ммоль). Отриману суміш перемішували при 100°C протягом 12 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом та промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,6 г, 46 %) у вигляді сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,40-7,34 (м, 3H), 7,31 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 5H), 7,10 (дт,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=7,5$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,56 (дд,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=2,1$  Гц, 1H), 6,39 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 3,76 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,16 (кв,  $J=6,0$  Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,02 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=473$  ( $M+H$ ) $^+$ .

N-(1-(2-(Бензилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокі)етил)-4,6-дихлорпіримідин-5-карбоксамід (16D):

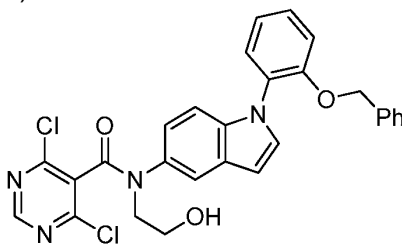


Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (1,39 г, 6,60 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 16C (2,6 г, 5,50 ммоль) і триетиламіну (3,83 мл, 27,5

ммоль) в ДХМ (30 мл), і суміш перемішували протягом 1 год. Суміш потім концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом та промивали водою (2×20 мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням

5 вказаної в заголовку сполуки (2,8 г, 79 %) у вигляді жовтої рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,70 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,36 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 2H), 7,24-7,21 (м, 3H), 7,19-7,07 (м, 4H), 7,03 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,98 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,78 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,02 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=647$  ( $M+H$ ) $^+$ .

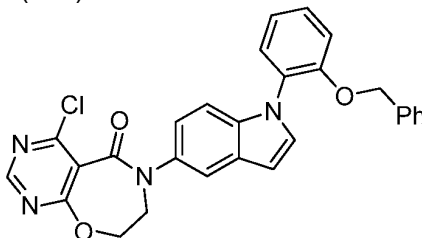
10 N-(1-(2-(Бензилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил) піримідин-5-карбоксамід (16E):



Розчин Прикладу 16D (2,8 г, 4,32 ммоль) в 15 мл метанольного розчину HCl (3N) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Метанол видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію та насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки

15 (2,1 г, 91 %) у вигляді білуватої твердої речовини, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,70 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=1,5$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,19-7,03 (м, 5H), 6,63 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,84 (с, 1H), 3,93 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,61 (кв,  $J=4,8$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=533$  ( $M+H$ ) $^+$ .

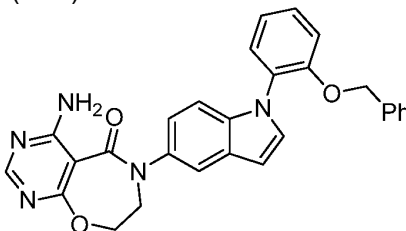
6-(1-(2-(Бензилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-4-хлор-7,8-дигідропіримідо [5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (16F):



Розчин Прикладу 16E (2,1 г, 3,94 ммоль) і триетиламіну (4,39 мл, 31,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 8 год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням

30 вказаної в заголовку сполуки (1,7 г, 87 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,83 (с, 1H), 7,67 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,31-7,13 (м, 8H), 6,70 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,76 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 4,16 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=497$  ( $M+H$ ) $^+$ .

4-Аміно-6-(1-(2-(бензилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо [5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (16G):

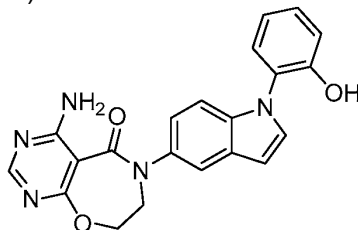


Розчин Прикладу 16F (1,7 г, 3,19 ммоль) в 0,5M аміаку в 1,4-діоксані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом

натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,3 г, 85 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,15 (с, 1H), 7,59 (шир.с, 2H), 7,56 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,35 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 5H), 7,15-7,05 (м, 3H), 6,63 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,61 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 3,96 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=478$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5

4-Аміно-6-(1-(2-гідроксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо  
[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (16):

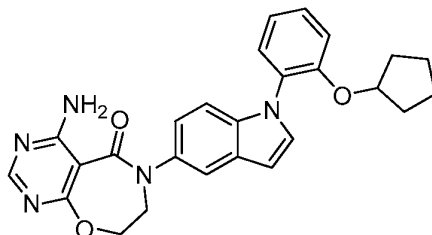


Форміат амонію (0,858 г, 13,6 ммоль) і Pd/C (0,2 г, 1,879 ммоль) додавали до розчину Прикладу 16G (1,3 г, 2,72 ммоль) в метанолі (20 мл) і перемішували при 80°C протягом 3 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом, промивали водою, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,9 г, 85 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,98 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (шир.с, 2H), 7,58 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,97 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,64 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,64 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H), 4,00 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=388$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

15

4-Аміно-6-(1-(2-(циклопентилоксі)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (17):



20

Карбонат цезію (0,5 г, 1,549 ммоль) додавали до розчину Прикладу 16 (0,2 г, 0,516 ммоль) і бромциклопентану (0,092 г, 0,620 ммоль) в ДМФ (8 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,18 г, 73 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,18 (с, 1H), 7,62 (шир.с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 6,65 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,64 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 4,0 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=456$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 95,8 %.

25

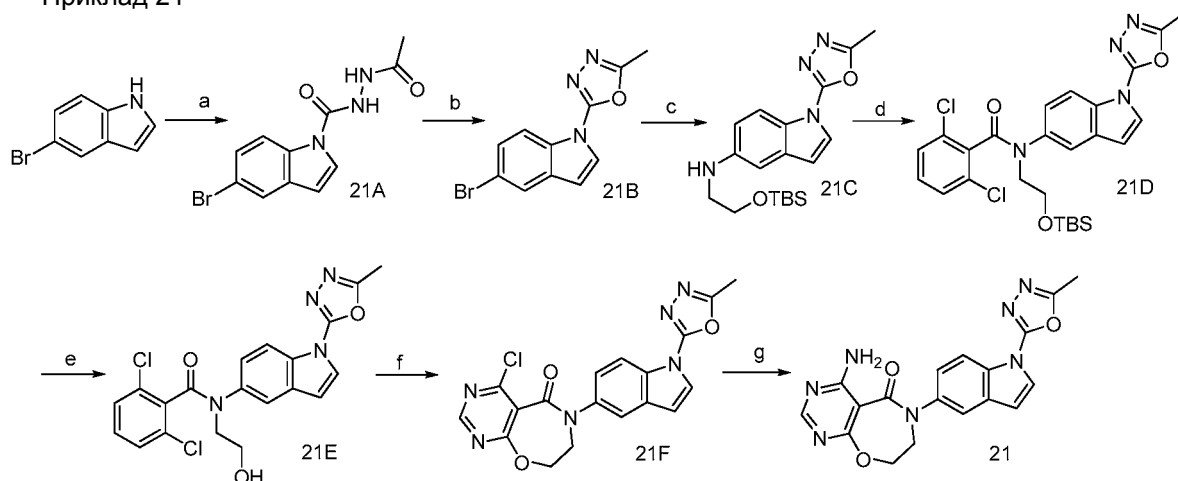
30

Приклади 18-20 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані в прикладах 16-17 із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
18		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 9,90 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 8,05 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,40 (дд, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=8,1$ Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=8,1$ Гц, 1H), 6,95 (дт, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J=4,5$ Гц, 2H)	ІЕР-МС $m/z=389$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 92,3 %

19		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,50 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,67 (м, 2H), 4,03 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,43 (м, 4H)	ІЕР-МС m/z=457 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 93 %
20		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (с, 1H), 7,62 (шир.с, 2H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,08 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,0 (т, J=4,4 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H)	ІЕР-МС m/z=416 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 94,3 %

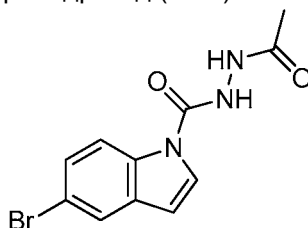
## Приклад 21



Реагенти та умови: а) 20 % СОСl<sub>2</sub> в толуолі, ТЕА, ТГФ, 0°C, 1 год.; потім NH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, ТЕА, КТ, 1 год.; б) POCl<sub>3</sub>, толуол, 110°C, 2 год.; в) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОТБДМС, Pd(OAc)<sub>2</sub>, X-Phos, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, толуол, 110°C, 8 год.; д) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу, Et<sub>3</sub>N, ДХМ, КТ, 2 год.; е) 3 % НСl-МеОН, КТ, 1 год.; ф) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 80°C, 16 год.; г) NH<sub>3</sub>, діоксан, КТ, 2 год.

## Методики

4-Аміно-6-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:  
N'-Ацетил-5-бром-1H-індол-1-карбогідрозид (21 А):

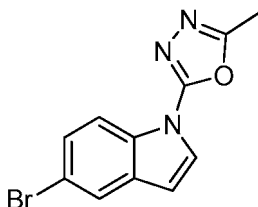


Триетиламін (8,89 мл, 63,8 ммоль) і фосген (20 % в толуолі) (18,92 г, 38,3 ммоль) додавали в крижаний розчин 5-бром-1H-індолу (5 г, 25,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) і суміш перемішували



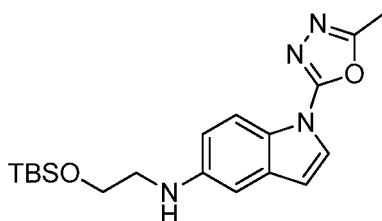
протягом 20 хв. Потім додавали ацетогідразид (2,267 г, 30,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) і перемішування продовжували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (3,8 г, 49 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,15 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J_1=8,8$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 1,95 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=296$  ( $\text{M-H}^+$ ).

2-(5-Бром-1H-індол-1-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол (21B):



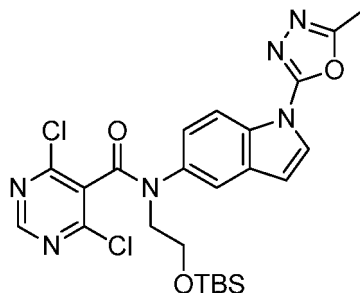
$\text{POCl}_3$  (0,944 мл, 10,13 ммоль) додавали до розчину Прикладу 21A (3,0 г, 10,13 ммоль) в толуолі (30 мл) і суміш перемішували при  $110^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури, виливали в крижану воду та екстрагували в етилацетат. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,1 г, 73 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,13 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 2,59 (с, 3H). ІЕР-МС  $m/z=278$  ( $\text{M+H}^+$ ).

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-амін (21C):



Суміш Прикладу 21B (2,1 г, 7,55 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етанаміну (1,98 г, 11,33 ммоль) і карбонату цезію (4,91 г, 15,1 ммоль) в толуолі (30 мл) дегазували протягом 15 хв в атмосфері аргону. Потім додавали ацетат паладію (0,339 г, 1,51 ммоль) і X-Phos (0,719 г, 1,51 ммоль), і реакційну суміш перемішували при  $120^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 30 % дихлорметану в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1 г, 29 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,87 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,78-6,75 (м, 2H), 6,66 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 5,39 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,75 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,18 (кв,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,03 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=373$  ( $\text{M+H}^+$ ).

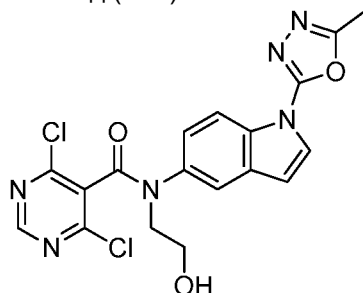
N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (21D):



Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,675 г, 3,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 21C (1,0 г, 2,68 ммоль) і триетиламіну (0,374 мл, 4,02 ммоль) в ДХМ (20 мл) і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у

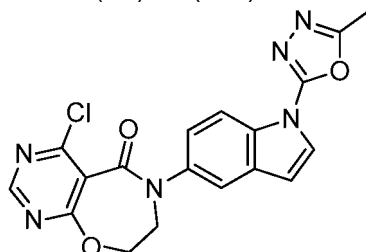
вакуумі, розбавляли етилацетатом, промивали водою (2×10 мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,95 г, 53 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,74 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,03 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,02 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=547 (M+H)<sup>+</sup>.

4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (21E)



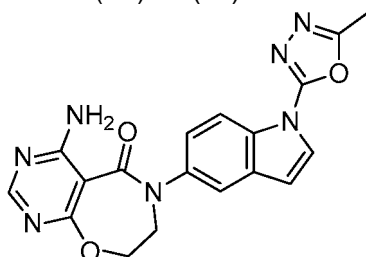
Розчин Прикладу 21D (0,95 г, 1,735 ммоль) в 20 мл метанольного розчину HCl (3 % HCl в MeOH) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Метанол видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,5 г, 43 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,73 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J<sub>1</sub>=9,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,87 (шир.с, 1H), 3,96 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,63 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H). ІЕР-МС m/z=433 (M+H)<sup>+</sup>.

4-Хлор-6-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (21F)



Розчин Прикладу 21E (0,5 г, 1,154 ммоль) і TEA (0,8 мл, 5,77 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,3 г, 65 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення.

4-Аміно-6-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (21)

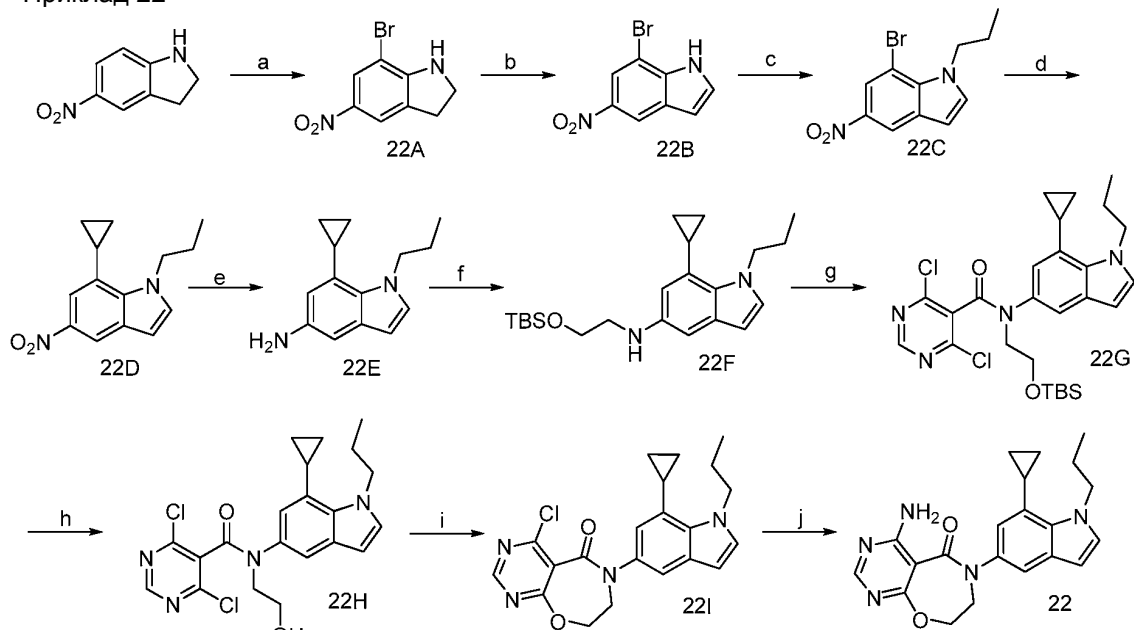


Розчин Прикладу 21F (0,3 г, 0,756 ммоль) в 0,5M аміаку в 1,4-діоксані (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням твердої маси. Цей

твердий продукт розтирали з діетиловим ефіром із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,12 г, 40 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,21 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,64 (шир.с, 2H), 7,41 (дд,  $J_1=8,8$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,66 (т,  $J=4,0$  Гц, 2H), 4,04 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,58 (с, 3H). IEP-МС  $m/z=378$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); LCMS чистота: 95 %; ВЕРХ чистота: 94 %.

5

Приклад 22

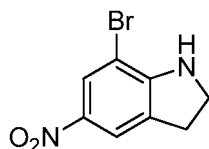


Реагенти та умови: а)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 год.; б) ДДХ,  $\text{EtOH}$ , ІПС,  $80^\circ\text{C}$ , 2 год.; в) 1-бромпропан,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФ,  $70^\circ\text{C}$ , 1 год.; г) Циклопропілборонова кислота,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , толуол- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 2 год.; д)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2$ , КТ, 16 год.; е)  $\text{TBDMCO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 24 год.; г) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДХМ, КТ, 1 год.; з) 3 %  $\text{HCl}$ - $\text{MeOH}$ , КТ, 1 год.; и)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 год.; ж)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ, 3 год.

Методики

4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:  
7-Бром-5-нітроіндолін (22A):

15

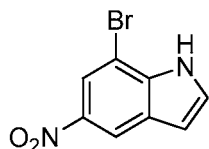


Бром (1,569 мл, 30,5 ммоль) додавали по краплях в крижаний розчин 5-нітроіндоліну (5 г, 30,5 ммоль) в оцтовій кислоті (50 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Оцтову кислоту концентрували при зниженому тиску, і отриману тверду речовину розтирали з водою із отриманням вказаної в заголовку сполуки (6 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,07 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,3 (шир.с, 1H), 3,7 (т,  $J=8,7$  Гц, 2H), 3,17 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H). IEP-МС  $m/z=243$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

25

7-Бром-5-нітро-1H-індол (22B):

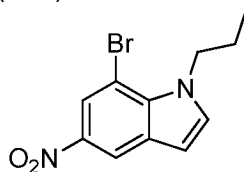


ДДХ (5,6 г, 24,69 ммоль) і ізопропанол (2 мл) додавали до розчину Прикладу 22A (3 г, 12,34 ммоль) в етанолі (30 мл), і суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 48 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,5 г,

30

84 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,13 (шир.с, 1H), 8,62 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,67 (т,  $J=3,0$  Гц, 1H), 6,89 (м, 1H). ІЕР-МС  $m/z=241$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

7-Бром-5-нітро-1-пропіл-1H-індол (22C):



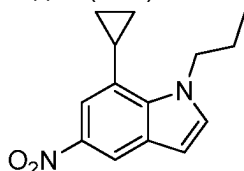
5

1-Бромпропан (1,53 г, 12,45 ммоль) і карбонат цезію (10,14 г, 31,1 ммоль) додавали в розчин Прикладу 22B (2,5 г, 10,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 1 год. ДМФ видаляли при зниженому тиску, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (2 г, 64 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,56 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,5 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,77 (м, 2H), 0,83 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H). ІЕР-МС  $m/z=283$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

15

7-Циклопропіл-5-нітро-1-пропіл-1H-індол (22D):

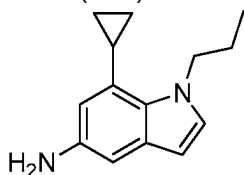


Аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,517 г, 0,706 ммоль) додавали до розчину 22C (2 г, 7,06 ммоль) в 15 мл толуолу зберігають в атмосфері аргону з подальшим додаванням карбонату цезію (6,90 г, 21,19 ммоль) і циклопропілборонової кислоти (0,728 г, 8,48 ммоль). Суміш потім дегазували протягом 5 хв і перемішували при 100°C протягом 2 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 г, 69 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,41 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,6 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,45 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,16-1,02 (м, 2H), 0,93-0,85 (м, 5H). ІЕР-МС  $m/z=245,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

25

7-Циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-амін (22E):



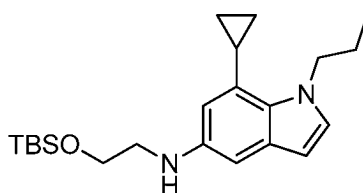
30

Паладій на вугіллі (0,157 г, 1,474 ммоль) додавали до розчину Прикладу 22D (1,8 г, 7,37 ммоль) в етанолі (20 мл) і суміш перемішували в атмосфері водню протягом 16 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 25 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1 г, 57 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,08 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,49 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,26 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,08 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 4H), 2,22 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H), 0,94-0,88 (м, 2H), 0,84 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,70 (кв,  $J=5,6$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=215$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

35

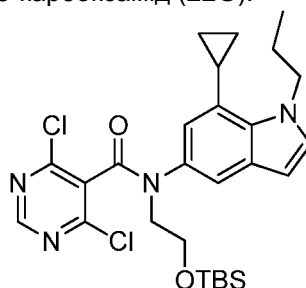
N-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-амін (22F):

40



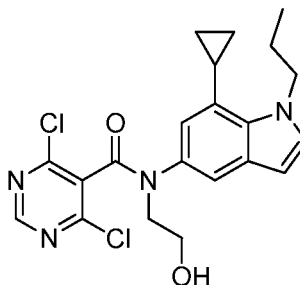
(2-Брометоксі)(трет-бутил)диметилсилан (1,116 г, 4,67 ммоль) і карбонат калію (2,58 г, 18,66 ммоль) додавали до розчину Прикладу 22Е (1 г, 4,67 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл), і суміш перемішували при 80°C протягом 24 год. Ацетонітрил видаляли у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонці із застосуванням 5 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,6 г, 34 %) у вигляді безбарвного сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,10 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 6,46 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,29 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,14 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 4,73 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,38 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,71 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,09 (кв,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,26-2,22 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 0,98-0,82 (м, 14H), 0,75-0,68 (м, 2H), 0,04 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=373$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

N-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (22G):



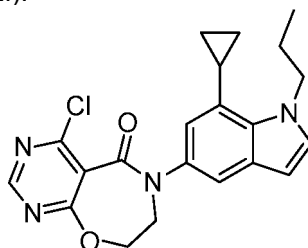
Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,849 г, 4,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 22F (0,47 г, 2,415 ммоль) і триетиламіну (1,87 мл, 13,4 ммоль) в ДХМ (30 мл), і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,5 г, 57 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,7 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,8 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,38 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,42 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 3,96 (т,  $J=2,1$  Гц, 2H), 3,76 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,71 (кв,  $J=7,8$  Гц, 2H), 0,98-0,72 (м, 2H), 0,88-0,78 (м, 12H), 0,62-0,56 (м, 2H), 0,023 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=547$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-N-(2-гидроксіетил)піримідин-5-карбоксамід (22H):



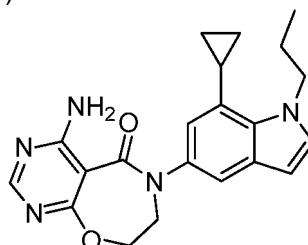
Розчин Прикладу 22G (0,5 г, 0,913 ммоль) в 20 мл метанольного розчину  $\text{HCl}$  (3 %  $\text{HCl}$  в  $\text{MeOH}$ ) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Метанол видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,3 г, 61 %) у вигляді білуватої твердої речовини, яку переносять на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,7 (с, 1H), 7,47 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,41 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,82 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,43 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,89 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,60 (кв,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,38-2,22 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 2H), 0,84 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H), 0,65-0,58 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=433$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-Хлор-6-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо  
[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (22I):



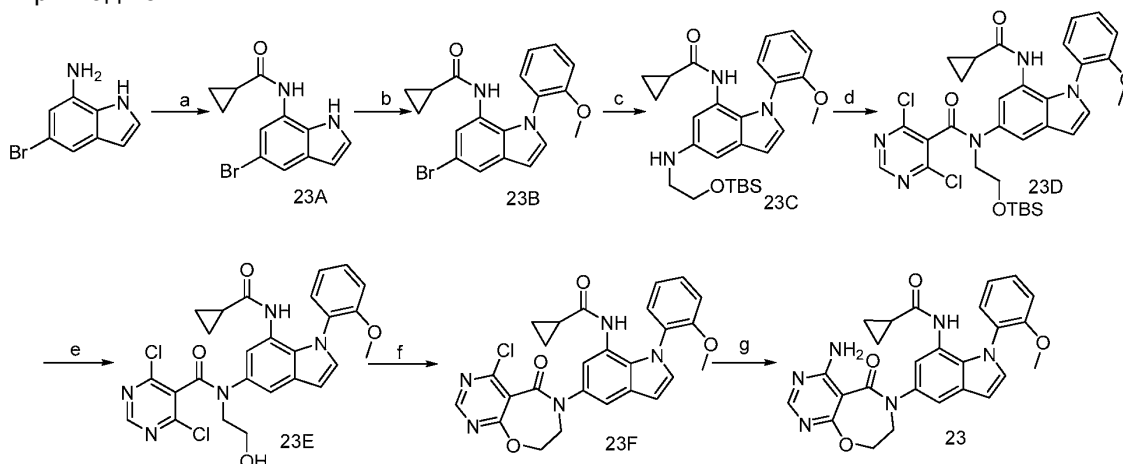
Розчин Прикладу 22H (0,3 г, 0,692 ммоль) і триетиламіну (0,8 мл, 5,77 ммоль) в ацетонітрилі  
(20 мл) перемішували при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували і  
концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Відокремлений  
органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у  
вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані  
із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,22 г, 72 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,81 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,48 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,72  
(т, J=4,5 Гц, 2H), 4,55 (т, J=7,5 Гц, 2H), 4,11 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,42-2,30 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 2H),  
1,04-0,85 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,82 (м, 2H). ІЕР-МС m/z=397,1 (M+H)<sup>+</sup>.

4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо  
[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (22):



Розчин Прикладу 22I (0,25 г, 0,630 ммоль) в 0,5М аміаку в 1,4-діоксані (15 мл) перемішували  
при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок  
розділяли між етилацетатом і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом  
натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням твердої маси, яку  
розтирали з діетиловим ефіром із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,19 г, 76 %) у  
вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,16 (с, 1H), 7,60 (шир.с, 2H),  
7,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,61 (т,  
J=4,4 Гц, 2H), 4,53 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,95 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,40-2,32 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 2H),  
0,99 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,84-0,80 (м, 2H). ІЕР-МС m/z=378,1 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS чистота:  
94 %.

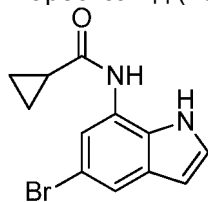
Приклад 23



Реагенти та умови: а) хлорид циклопропанкарбонілу, ДХМ, Et<sub>3</sub>N, КТ, 2 год.; б) 2-Йоданізол,  
CuBr, Cu(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, ДМФ, 140°C, 6 год.; в) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, X-Phos, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,  
толуол, 100°C, 7 год.; д) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу, Et<sub>3</sub>N, ДХМ, КТ, 2 год.; е)  
ФТБА, ТГФ, КТ, 2 год.; ф) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 70°C, 3 год.; г) NH<sub>3</sub>, діоксан, КТ, 2 год.

## Методики

N-(5-(4-Аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід:  
N-(5-Бром-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід (23A):



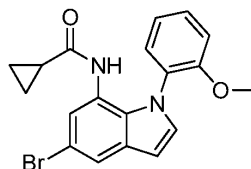
5

Розчин хлориду циклопропанкарбонілу (0,54 г, 5,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали по краплях в крижаний розчин 5-бром-1H-індол-7-аміну (1,0 г, 4,74 ммоль) і триетиламіну (0,991 мл, 7,11 ммоль) в ДХМ (20 мл) і суміші перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,1 г, 76 %) у вигляді червоної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,0 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (т,  $J=3,0$  Гц, 1H), 6,43 (т,  $J=2,4$  Гц, 1H), 1,90-1,86 (м, 1H), 0,88-0,82 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=279$  (M+H) $^+$ .

10

15

N-(5-бром-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)  
циклопропанкарбоксамід (23B):



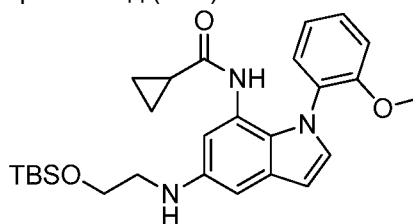
1-Йод-2-метоксибензол (1,06 г, 4,30 ммоль) додавали до розчину Прикладу 23A (1,0 г, 3,58 ммоль) і броміду міді(I) (0,051 г, 0,358 ммоль) в толуолі (20 мл) з подальшим додаванням карбонату калію (0,99 г, 7,17 ммоль) і суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. Потім додавали NaOH (100 мг, 2,69 ммоль) і ацетат міді(II) (65,0 мг, 0,358 ммоль) при 100°C, і реакційну суміш перемішували протягом 6 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували, фільтрат концентрували і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,4 г, 29 %) у вигляді червоної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,14 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,41 (дт,  $J_1=1,6$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,60 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,08 (м, 1H), 0,47-0,32 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=385$  (M+H) $^+$ .

20

25

30

N-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етанаміно)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід (23C):

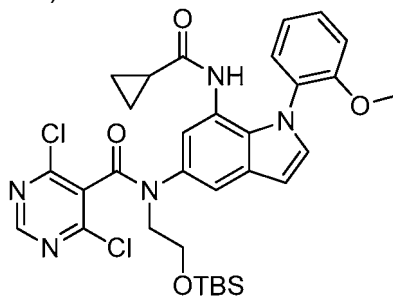


Суміш Прикладу 23B (0,4 г, 1,038 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокси) етанаміну (0,21 г, 1,246 ммоль), карбонату цезію (0,677 г, 2,077 ммоль), ацетату паладію (0,0233 г, 0,104 ммоль) і X-Phos (0,0495 г, 0,104 ммоль) в толуолі (15 мл) в атмосфері аргону перемішували при 100°C протягом 7 год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням темного масла. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,15 г, 22 %) у вигляді сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,85 (с, 1H), 7,33 (т,  $J=10$  Гц, 1H), 7,13-6,92 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,37 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,97 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 3,75 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,16 (кв,  $J=6,3$  Гц, 2H), 1,09 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,39-0,35 (м, 4H), 0,06 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=480$  (M+H) $^+$ .

35

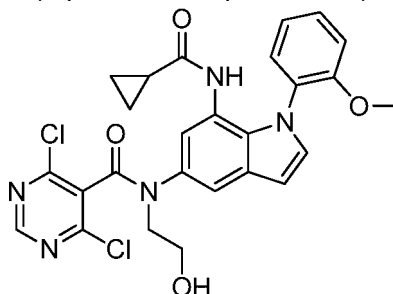
40

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(7-(циклопропанкарбоксамідо)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (23D):



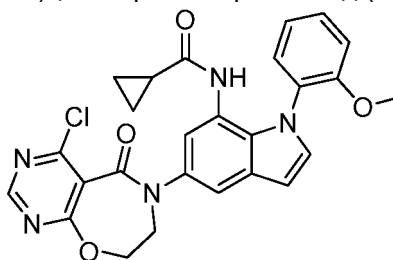
- 5 Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,079 г, 0,375 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали по краплях в крижаний розчин Прикладу 23С (0,15 г, 0,313 ммоль) і триетиламіну (0,29 мл, 2,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) і суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,19 г, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,00 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (дт, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,56 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,97 (м, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,07 (м, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,42-0,36 (м, 4H), 0,049 (с, 6H).

4,6-дихлор-N-(7-(циклопропанкарбоксамідо)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-N-(2-гідроксietил)піримідин-5-карбоксамід (23E):



- 20 ФТБА (0,152 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали до розчину Прикладу 23D (0,3 г, 0,575 ммоль) в ТГФ (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. ТГФ видаляли у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,13 г, 78 %) у вигляді жовтого сиропу, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,02 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (дт, J<sub>1</sub>=1,6 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 2H), 6,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,87 (шир.с, 1H), 3,92 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,64 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 1,08 (м, 1H), 0,43-0,36 (м, 4H). ІЕР-МС m/z=540 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 N-(5-(4-Хлор-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід (23F):



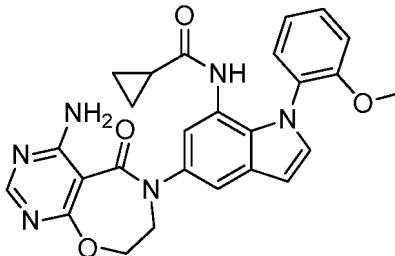
- 35 Суспензію Прикладу 23E (0,13 г, 0,241 ммоль) і триетиламіну (0,067 мл, 0,481 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у



вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,09 г, 68,3 %) у вигляді густого сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9,21 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,58 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,41 (дт,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=9,3$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,00 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,67 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,78 (т,  $J=4,2$  Гц, 2H), 4,16 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,14 (м, 1H), 0,46-0,32 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=504$  ( $M+H$ ) $^+$ .

5

N-(5-(4-Аміно-5-оксо-7,8-дигідропірімідो[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід (23):



Розчин продукту з Прикладу 23F (0,090 г, 0,179 ммоль) в 0,5М аміаку в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням твердої маси, яку розтирали з діетиловим ефіром із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,07 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9,18 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,63 (шир.с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,00 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,63 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,65 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 4,00 (т,  $J=3,6$  Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,10 (м, 1H), 0,45-0,31 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=485$  ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 95 %.

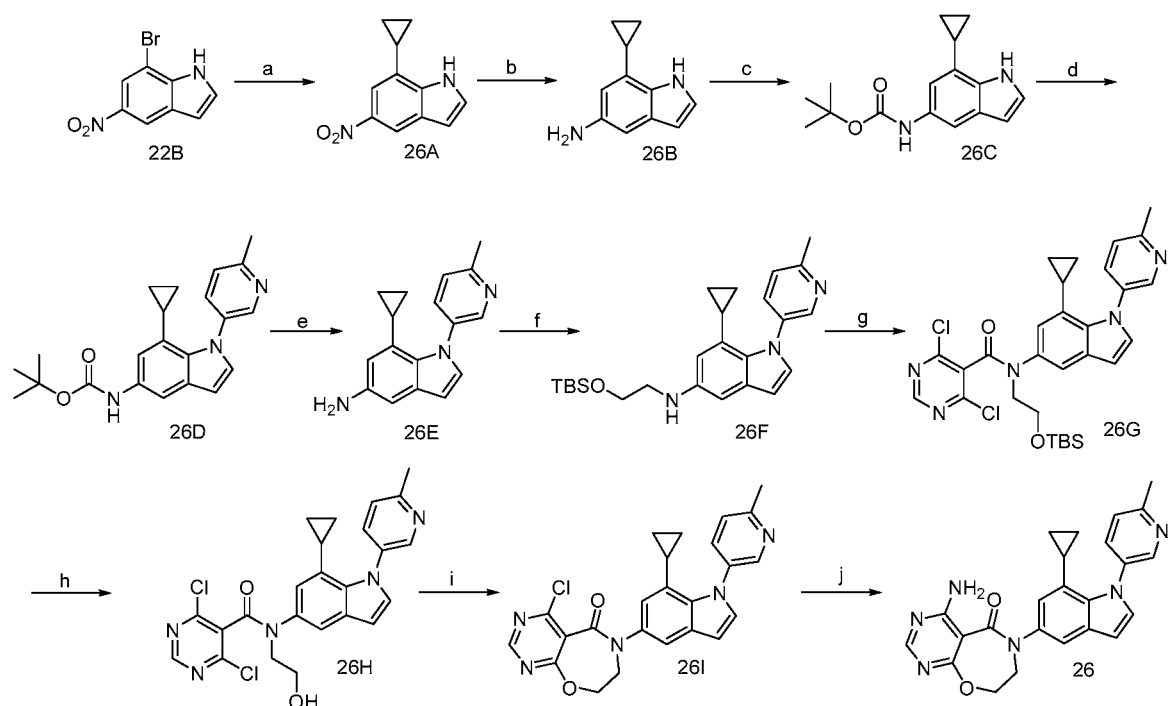
15

Приклади 24-25 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані в прикладах 21-23 із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

20

Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
24		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ): $\delta$ 8,13 (с, 1H), 7,58 (шир.с, 2H), 7,52 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,72 (м, 1H), 4,59 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,94 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,66 (дт, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=10,8$ Гц, 2H), 2,96-2,82 (м, 4H), 1,38 (д, $J=6,4$ Гц, 6H),	ІЕР-МС $m/z=423$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 92 %
25		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ): $\delta$ 10,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,62 (шир.с, 2H), 7,55 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,53 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,63 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,97 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,90-0,72 (м, 4H),	ІЕР-МС $m/z=421$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 99,48 %

Приклад 26



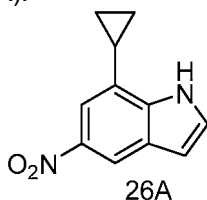
Реагенти та умови: а) Циклопропілборонова кислота,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , толуол- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 2 год.; б)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2$ , КТ, 16 год.; в)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, КТ, 2 год.; д) 5-бром-2-метилпіридин,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (R, R)-N, N'-диметил-1,2-циклогександіамін,  $\text{CuI}$ , діоксан,  $110^\circ\text{C}$ , 24 год.; е) 2М  $\text{HCl}$  в діоксані, КТ, 2 год.; ф)  $\text{ТВДМСO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 24 год.; г) хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДХМ, КТ, 1 год.; х) 5 %  $\text{HCl-MeOH}$ , КТ, 1 год.; і)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 год.; ж)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ, 3 год.

#### Методики

4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-

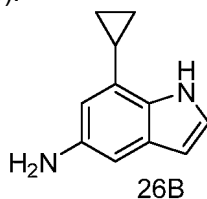
7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:

7-Циклопропіл-5-нітро-1H-індол (26A):



Аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (7,59 г, 10,37 ммоль) додавали до розчину сполуки 22В (25 г, 104 ммоль) в 500 мл толуолу і води (1:1) зберігають в атмосфері аргону. Потім додавали карбонат цезію (40,6 г, 124 ммоль) і циклопропілборонову кислоту (17,82 г, 207 ммоль). Суміш дегазували протягом 5 хв і перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (17 г, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,62 (т,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=3,0$  Гц, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,13-1,05 (м, 2H), 0,87-0,80 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=201$  (м-Н).

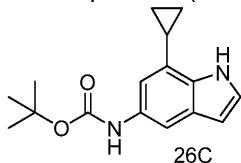
7-Циклопропіл-1H-індол-5-амін (26B):



Паладій на вугіллі (3 г, 28,2 ммоль) додавали до розчину 26A (15 г, 74,2 ммоль) в етанолі (200 мл) і суміш перемішували в атмосфері водню протягом 16 год. при кімнатній температурі.

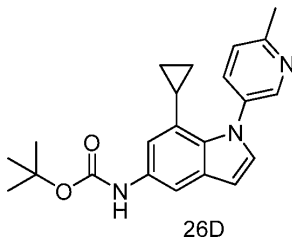
Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 30 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (12 г, 93 %) у вигляді біло-жовтої в'язкої рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,62 (с, 1H), 7,11 (т,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,48 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,12 (дд,  $J_1=2,1$  Гц,  $J_2=3,0$  Гц, 1H), 6,04 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,14 (м, 1H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,65-0,60 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=173$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

трет-Бутил 7-циклопропіл-1H-індол-5-ілкарбамат (26C):



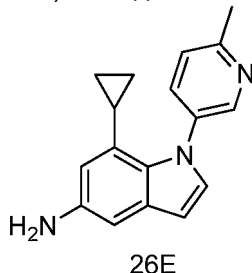
Триетиламін (14,57 г, 105 ммоль) додавали до розчину 26B (12 г, 69,7 ммоль) у метанолі (150 мл) з подальшим додаванням ди-трет-бутилдикарбонату (17,79 г, 77 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. при 0°C. MeOH видаляли у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (18 г, 95 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,99 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (т,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,32 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=3,0$  Гц, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,01-0,94 (м, 2H), 0,66-0,61 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=273$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

трет-Бутил 7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-ілкарбамат (26D):



Йодид міді(I) (0,28 г, 1,46 ммоль) і (R, R)-N, N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,208 г, 1,46 ммоль) додавали до розчину сполуки 26C (2 г, 7,35 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) в атмосфері аргону з подальшим додаванням 5-бром-2-метилпіридину (1,9 г, 11,02 ммоль) і фосфату калію (3,12 г, 14,7 ммоль). Суміш потім дегазували протягом 5 хв і перемішують при 110°C протягом 16 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували, фільтрат концентрували і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,26 г, 9,7 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9,04 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=8,1$  Гц, 1H), 7,63 (шир.с, 1H), 7,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,57 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,46 (м, 1H), 0,45-0,30 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=363$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

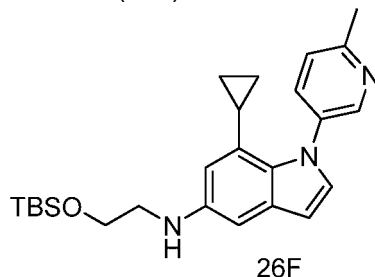
7-Циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-амін (26E):



Розчин сполуки 26D (1,6 г, 4,4 ммоль) і 4N HCl у розчині 1,4-діоксану (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім 1,4-діоксан видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1 г, 83 %) у вигляді безбарвної рідини, яку перенесли на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,51 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=8,1$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,37 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H),

6,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,54 (шир.с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,40 (м, 1H), 0,46-0,28 (м, 4H). ІЕР-МС m/z=264 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-амін (26F):



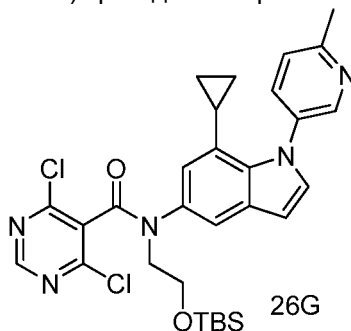
5

(2-Брометоксі)(трет-бутил)диметилсилан (0,908 г, 3,8 ммоль) і карбонат калію (1,57 г, 11,39 ммоль) додавали до розчину сполуки 26E (1 г, 3,8 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 16 год. Ацетонітрил видаляли у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонці із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,2 г, 73,3 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,42 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,95 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,75 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,16 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,42 (м, 1H), 0,86 (с, 9H), 0,45-0,28 (м, 4H), 0,02 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=422 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (26G):



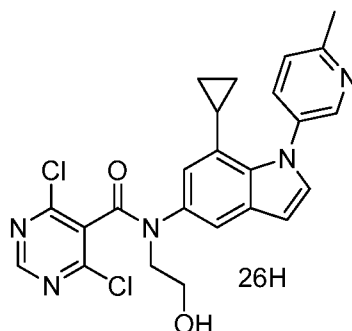
20

Розчин хлориду 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу (0,824 г, 4,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) по краплях додавали в крижаний розчин сполуки 26F (1,2 г, 2,85 ммоль) і триетиламіну (1,19 мл, 8,54 ммоль) в ДХМ (25 мл) і суміші перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,3 г, 77 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,74 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=8,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,99 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,78 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,36 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,38-0,26 (м, 4H), 0,03 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=597 (M+H)<sup>+</sup>.

25

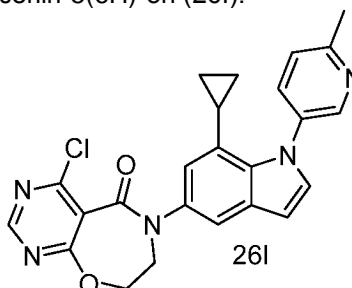
30

4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-N-(2-гідроксіетил)піримідин-5-карбоксамід (26H):



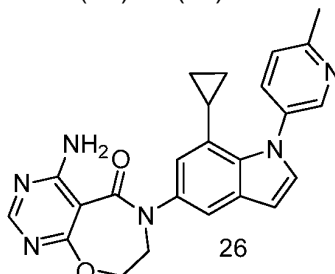
Розчин сполуки 26G (1,3 г, 2,17 ммоль) в 20 мл метанольного розчину HCl (5 % HCl в MeOH) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Суміш промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,9 г, 86 %) у вигляді білуватої твердої речовини, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,53 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=8,1$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,67 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,84 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H), 3,92 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,62 (кв,  $J=5,7$  Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,38 (м, 1H), 0,35-0,30 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=484$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-Хлор-6-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (26I):



Розчин сполуки 26H (0,9 г, 1,86 ммоль) і триетиламіну (0,78 мл, 5,6 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і розділяли між етилацетатом і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,7 г, 84 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,60 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,74 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 4,14 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,51 (м, 1H), 0,54-0,50 (м, 2H), 0,38-0,30 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=446$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (26):

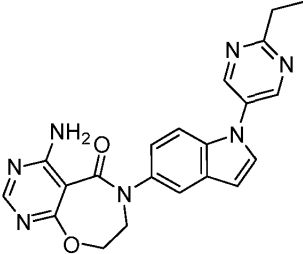
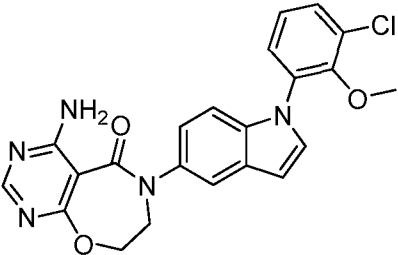
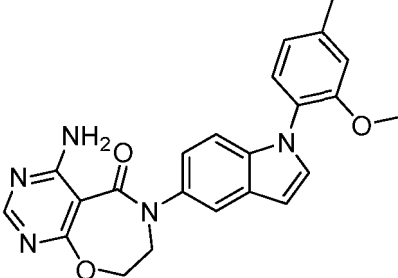
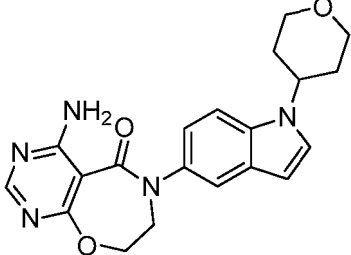
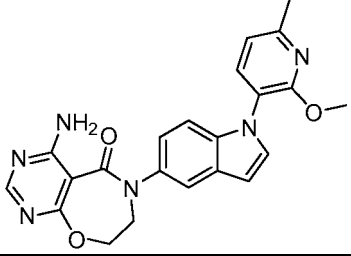
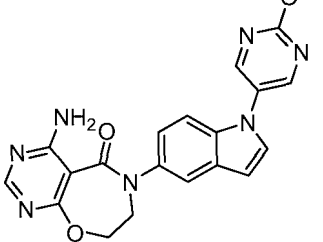


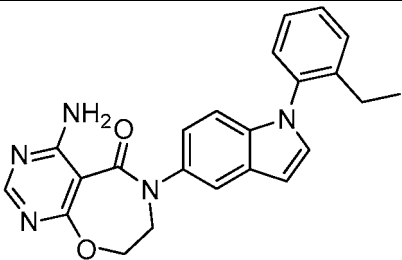
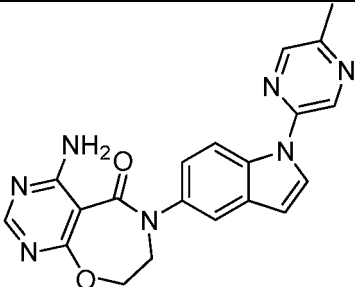
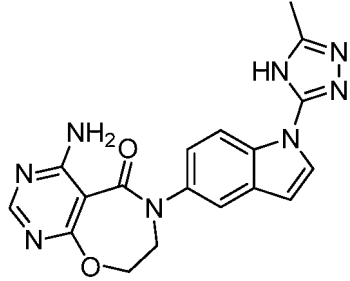
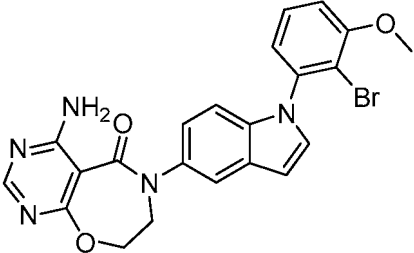
Розчин сполуки 26I (0,7 г, 1,57 ммоль) в 0,5М аміаку в 1,4-діоксані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням твердої маси, яку розтирали з діетиловим ефіром із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,5 г, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,60 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,86 (дд,  $J_1=4,0$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 7,63 (шир.с, 2H), 7,47 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=3,0$  Гц,

1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,70 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,64 (т, J=3,9 Гц, 2H), 3,97 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,49 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,38-0,30 (м, 2H). ІЕР-МС m/z=427 (M+H)<sup>+</sup>.

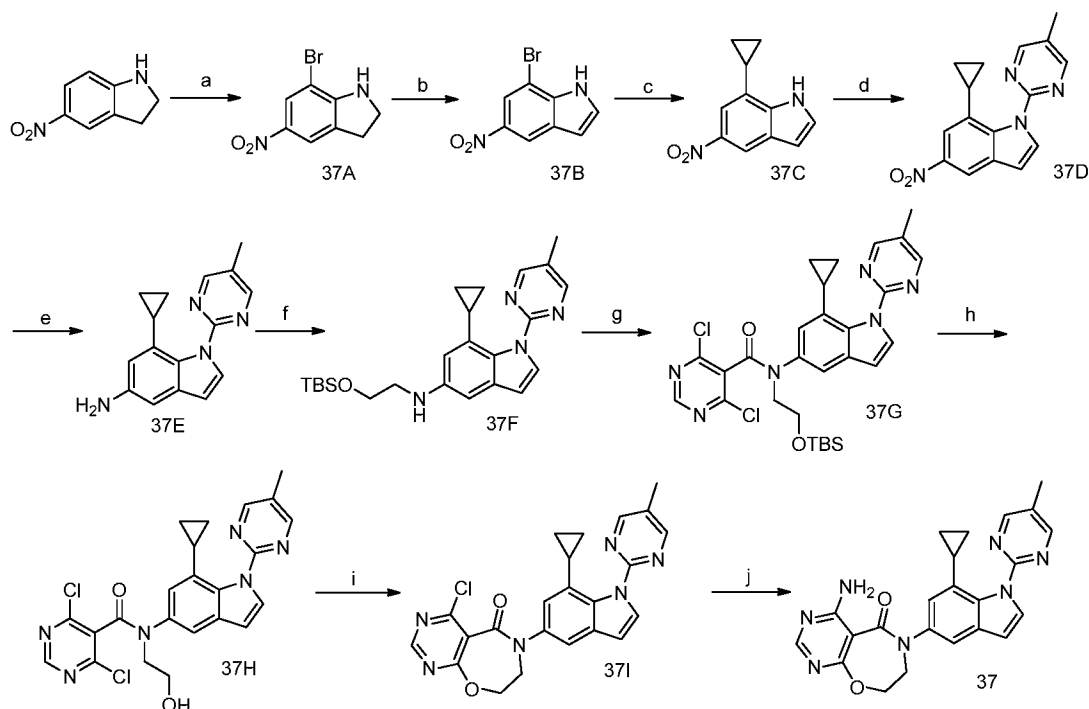
Приклади 27-36 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані в прикладах 1, 2, 13, 21 і 26 із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

5

Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
27		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 9,06 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,7-7,6 (м, 4H), 7,2 (дд, J <sub>1</sub> =2,4 Гц, J <sub>2</sub> =9,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,65 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,01 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,02 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,8 Гц, 3H)	ІЕР-МС m/z=402 (M+H) <sup>+</sup> , ВЕРХ чистота: 95 %
28		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 5H), 7,5 (дд, J <sub>1</sub> =8,0 Гц, J <sub>2</sub> =1,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J <sub>1</sub> =8,8 Гц, J <sub>2</sub> =2,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,65 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,02 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H)	ІЕР-МС m/z=436 (M+H) <sup>+</sup> ; LCMS чистота: 98 %
29		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (с, 1H), 7,63 (шир.с, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,93 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,63 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,64 (т, J=3,9 Гц, 2H), 4,00 (т, J=3,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,42 (с, 3H)	ІЕР-МС m/z=416 (M+H) <sup>+</sup> ; LCMS чистота: 96 %
30		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,17 (с, 1H), 7,65-7,58 (м, 4H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J <sub>1</sub> =2,0 Гц, J <sub>2</sub> =8,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,68-4,60 (м, 3H), 4,05-3,96 (м, 4H), 3,63-3,54 (м, 2H), 2,08-1,86 (м, 4H)	ІЕР-МС m/z: 380 (M+H) <sup>+</sup> ; ВЕРХ чистота: 95 %
31		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,17 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (шир.с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,0 Гц, 2H), 4,0 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,49 (с, 3H)	ІЕР-МС m/z: 417 (M+H) <sup>+</sup> ; LCMS чистота: 96 %
32		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 8,91 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,72 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J <sub>1</sub> =1,8 Гц, J <sub>2</sub> =8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,65 (т, J=3,9 Гц, 2H), 4,06-3,98 (м, 5H)	ІЕР-МС m/z=404 (M+H) <sup>+</sup> , ВЕРХ чистота: 95 %

33		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,41 (дт, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,30-2,39 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)	IEP-МС $m/z=400$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 99 %
34		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 9,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (шир.с, 2H), 7,26 (дд, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,03 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,56 (с, 3H)	IEP-МС $m/z=388$ ( $M+H$ ) $^+$ ; ВЕРХ чистота: 94 %
35		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,33 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,72-7,60 (м, 4H), 7,27 (дд, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=8,7$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H)	IEP-МС $m/z=377$ ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 87 %
36		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,18 (с, 1H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,3 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,0 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,7 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H)	IEP-МС $m/z=480$ ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS чистота: 95 %

Приклад 37

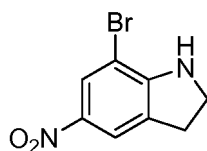


Реагенти та умови: а)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 год.; б) ДДХ, ТГФ, КТ, 24 год.; в) Циклопропілборонова кислота,  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , толуол- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 16 год.; г) 2-Хлор-5-метилпіримідин,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФ,  $100^\circ\text{C}$ , 24 год.; д) 2-Хлор-5-метилпіримідин,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФ,  $100^\circ\text{C}$ , 24 год.; е)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2$ , КТ, 16 год.; ф)  $\text{TBDMCO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 год.; г) 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонова кислота,  $\text{SOCl}_2$ , кип'ячення із зворотним холодильником, 3 год.; потім сполука 37F,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДХМ, КТ, 2 год.; х)  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , КТ, 2 год.; і)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 год.; ж)  $\text{NH}_3$ , діоксан, КТ, 3,5 год.

#### Методики

4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он:

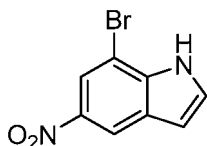
7-Бром-5-нітроіндолін (37A):



37A

Бром (12,55 мл, 244 ммоль) додавали по краплях у крижаний розчин 5-нітроіндоліну (40 г, 244 ммоль) в оцтовій кислоті (300 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (54 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,07 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,3 (с, 1H), 3,7 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,17 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H). ІЕР-МС  $m/z=243$  ( $M+H$ ) $^+$ .

7-Бром-5-нітро-1H-індол (37B):



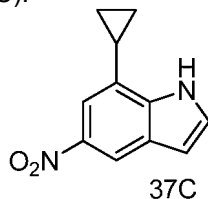
37B

До крижаного розчину 7-бром-5-нітроіндоліну (54 г, 222 ммоль) в ТГФ (1000 мл) додавали розчин 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (ДДХ) (76 г, 333 ммоль) в ТГФ (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 %



етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (48 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,13 (шир.с, 1H), 8,62 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,68 (т,  $J=3,0$  Гц, 1H), 6,9 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H).

7-Циклопропіл-5-нітро-1H-індол (37C):



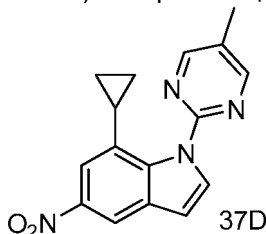
5

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (14,57 г, 19,91 ммоль) додавали до розчину 7-бром-5-нітро-1H-індолу (48 г, 199 ммоль) в 2000 мл толуолу і води (1:1) в атмосфері аргону. Потім додавали карбонат цезію (130 г, 398 ммоль) і циклопропілборонову кислоту (20,53 г, 239 ммоль). Суміш потім дегазували протягом 15 хв і перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту і розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію та фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (32 г, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98 (шир.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,62 (т,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,74 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,85 (м, 2H).

10

15

7-Циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-5-нітро-1H-індол (37D):

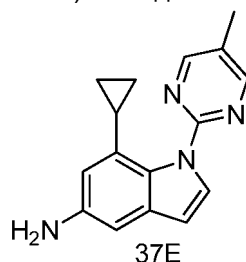


2-Хлор-5-метилпіримідин (19,07 г, 148 ммоль) і карбонат цезію (81 г, 247 ммоль) додавали до розчину 7-циклопропіл-5-нітро-1H-індолу (25 г, 124 ммоль) в ДМФ (150 мл) і суміш перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 24 год. ДМФ видаляли при зниженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (12 г, 33 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,82 (с, 2H), 8,53 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,0 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,07 (м, 1H), 0,4 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=295$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

25

7-Циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-амін (37E):



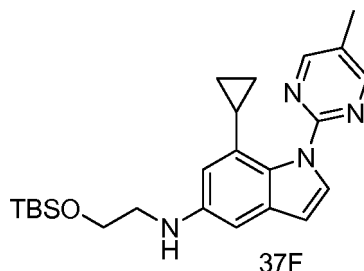
Паладій на вугіллі (3 г, 28,2 ммоль) додавали до розчину 7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-5-нітро-1H-індолу (12 г, 40,8 ммоль) в етанолі (200 мл) і суміш перемішували в атмосфері водню (30 psi) протягом 16 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 30 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (9 г, 80 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,66 (с, 2H), 7,53 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,59 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,41 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,06 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,25 (м, 2H). ІЕР-МС  $m/z=265$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

35

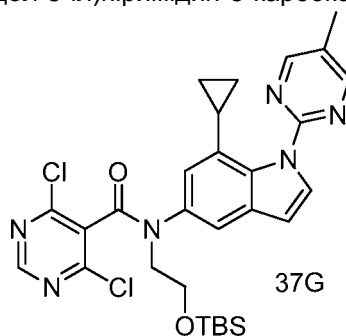
N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-амін (37F):

40



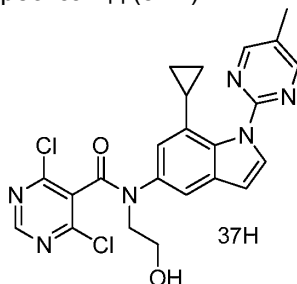
(2-Брометоксі)(трет-бутил)диметилсилан (5,43 г, 22,7 ммоль) і карбонат калію (9,41 г, 68,1 ммоль) додавали до розчину 7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-аміну (6 г, 22,7 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 16 год. Ацетонітрил видаляли у вакуумі, і залишок розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 10 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (4 г, 39,7 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,67 (с, 2H), 7,55 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,46 (м, 2H), 5,1 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,06 (м, 1H), 0,86 (с, 9H), 0,37 (м, 2H), 0,25 (м, 2H), 0,03 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=423 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (37G):



Розчин 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонової кислоти (2,74 г, 14,2 ммоль) в тіонілхлориді (12 мл, 164 ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 год. і потім концентрували до залишку. Отриманий хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу розчиняли в ДХМ (10 мл) і додавали по краплях у крижаний розчин N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-аміну (5 г, 11,83 ммоль) і триетиламіну (1,649 мл, 11,83 ммоль) в ДХМ (50 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією із застосуванням 30 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (5 г, 34,7 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,7 (с, 3H), 7,7 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,6 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,67 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,0 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,79 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 0,86 (с, 9H), 0,42-0,3 (м, 2H), 0,14 (м, 2H), 0,04 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=597 (M+H)<sup>+</sup>.

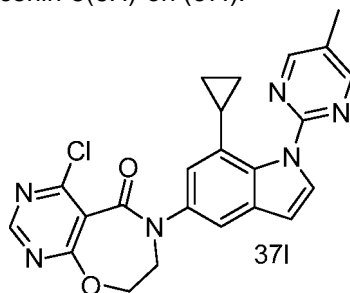
4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-N-(2-гідроксіетил)піримідин-5-карбоксамід (37H):



Розчин N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксаміду (5 г, 8,37 ммоль) у метанольному розчині HCl (0,5 мл HCl в 30 мл MeOH) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним

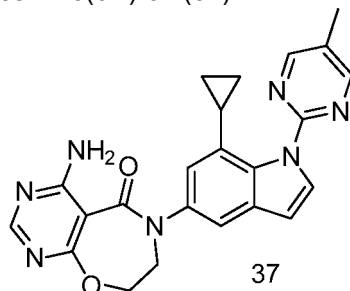
бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (3,8 г, 85 %) у вигляді білуватої твердої речовини. ІЕР-МС  $m/z=483$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5 4-Хлор-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (37I):



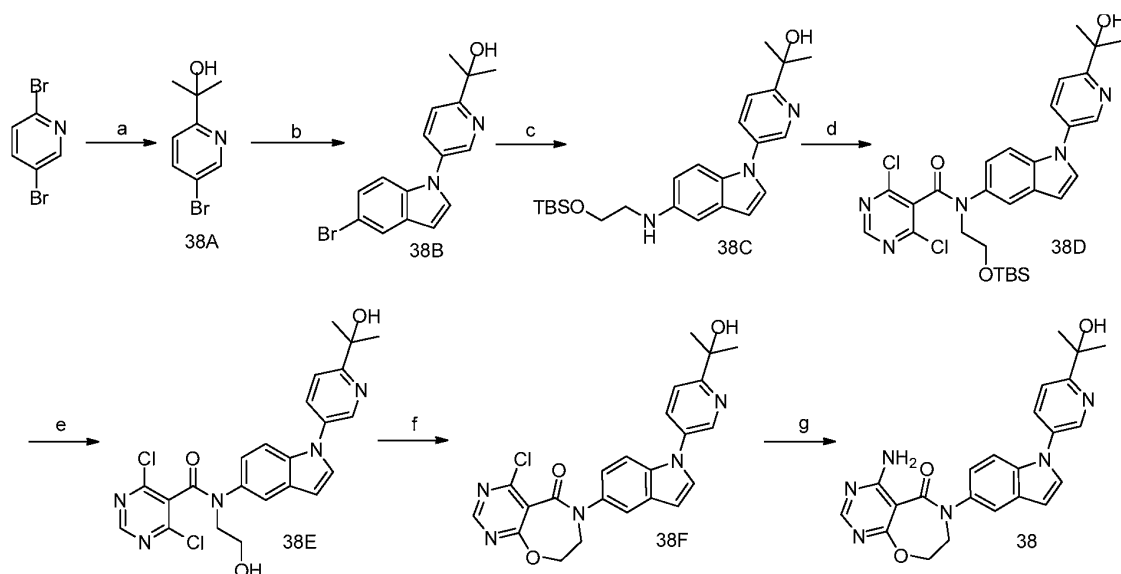
Розчин 4,6-дихлор-N-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-N-(2-гідроксіетил)піримідин-5-карбоксаміду (3,8 г, 7,86 ммоль) і триетиламіну (3,29 мл, 23,59 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) перемішували при 80°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (3,5 г, 95 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,77 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,76 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,18 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,1 (м, 1H), 0,42-0,35 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=447$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15 4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (37):



Газоподібний аміак пропускали через розчин 4-хлор-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-ону (3,5 г, 7,83 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням твердої маси, яку розтирали з діетиловим ефіром із отриманням вказаної в заголовку сполуки (3 г, 88 %) у вигляді білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,76 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,3 (шир.с, 2H), 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 0,41-0,37 (м, 4H). ІЕР-МС  $m/z=428$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30 Приклад 38

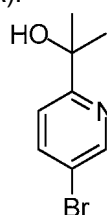


Реагенти та умови: а) 2,5-дибромпіридин, n-BuLi (2,5М), толуол, ацетон, -78°C, 0,5 год.; б) 5-Бром-1Н-індол, CuBr, Cu(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, ДМФ, 130°C, 12 год.; в) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-Phos, толуол, 110°C, 12 год.; г) 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонова кислота, SOCl<sub>2</sub>, кип'ячення із зворотним холодильником, 4 год.; потім сполука 38С, ДХМ, Et<sub>3</sub>N, КТ, 4 год.; д) HCl, MeOH, КТ, 2 год.; е) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 85°C, 6 год.; ф) NH<sub>3</sub>, діоксан, КТ, 4 год.

#### Методики

4-Аміно-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он:

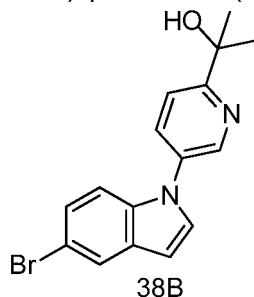
2-(5-Бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол (38А):



38А

До розчину 2,5-дибромпіридину (4 г, 16,89 ммоль) в толуолі (60 мл) при -78°C додавали по краплях n-бутиллітій (2,5М у гексані) (10,13 мл, 25,3 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. Потім додавали ацетон (2 мл, 27,2 ммоль) до реакційної суміші і суміш перемішували протягом 30 хв при -78°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, до суміші додавали водний хлорид амонію, і суміш розділяли між етилацетатом та водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,4 г, 63,1 %) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J<sub>1</sub>=2,0 Гц, J<sub>2</sub>=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,4 (с, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ІЕР-МС m/z=216 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-(5-Бром-1Н-індол-1-іл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (38В):



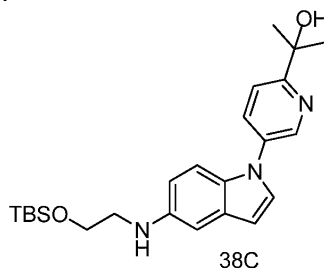
38В

5-Бром-1Н-індол (1,9 г, 9,69 ммоль) додавали до розчину 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-олу (2,304 г, 10,66 ммоль) і броміду міді(I) (0,139 г, 0,97 ммоль) в ДМФ (35 мл) з подальшим

додаванням карбонату калію (3,35 г, 24,23 ммоль), і отриману суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. Додають NaOH (0,291 г, 7,27 ммоль) і ацетат міді(II) (0,018 г, 0,097 ммоль) при 130°C, і реакційну суміш перемішували протягом 12 год. Нерозчинні тверді речовини фільтрували, фільтрат концентрували і залишок розділяли між етилацетатом та водою.

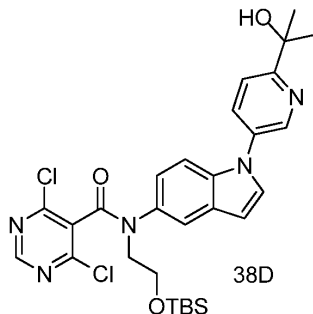
5 Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією із застосуванням 15 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,6 г, 15,89 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,74 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=8,4 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,78 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,5 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,33 (дд, J<sub>1</sub>=1,8 Гц, J<sub>2</sub>=8,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 1,5 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=331 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-(5-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етиламіно)-1H-індол-1-іл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (38C):



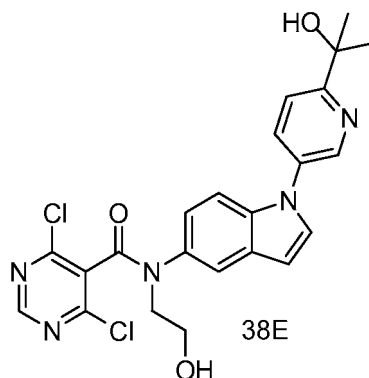
15 Ацетат паладію (0,04 г, 0,181 ммоль) і X-Phos (0,086 г, 0,181 ммоль) додавали до розчину 2-(5-(5-Бром-1H-індол-1-іл)піридин-2-іл)пропан-2-олу (0,6 г, 1,81 ммоль), 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етанаміну (0,349 г, 1,99 ммоль) і карбонату цезію (0,88 г, 2,72 ммоль) в толуолі (15 мл) в атмосфері аргону. Суміш потім дегазували протягом 15 хв і перемішували при 110°C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, і фільтрат концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,2 г, 13,5 %) у вигляді блідо-жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,7 (д, J=4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J<sub>1</sub>=2,8 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,9 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,7 (дд, J<sub>1</sub>=2,0 Гц, J<sub>2</sub>=8,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,0 (шир.с, 1H), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,27 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,62 (с, 6H), 0,9 (с, 9H), 0,06 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=426 (M+H)<sup>+</sup>.

25 N-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (38D):



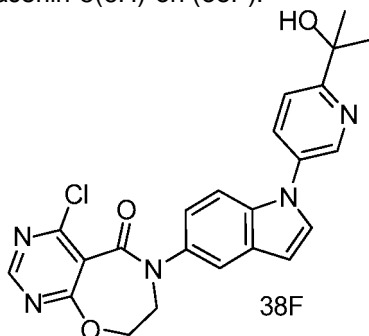
30 Розчин 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонової кислоти (0,1 г, 0,517 ммоль) в тіонілхлориді (5 мл, 68,5 ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 год. і потім концентрували до залишку. Отриманий хлорид 4,6-дихлорпіримідин-5-карбонілу розчиняли в ДХМ (3 мл) і додавали по краплях у крижаний розчин 2-(5-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етиламіно)-1H-індол-1-іл)піридин-2-іл)пропан-2-олу (0,2 г, 0,47 ммоль) і триетиламіну (0,195 мл, 1,41 ммоль) в ДХМ (15 мл), і суміш перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли ДХМ та промивали водою (2×15 мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією із застосуванням 20 % етилацетату в гексані із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,15 г, 31,9 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,5 (с, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 3H), 6,65 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,5 (с, 1H), 4,07 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,6 (с, 6H), 0,89 (с, 9H), 0,075 (с, 6H). ІЕР-МС m/z=600 (M+H)<sup>+</sup>.

4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксамід (38E):



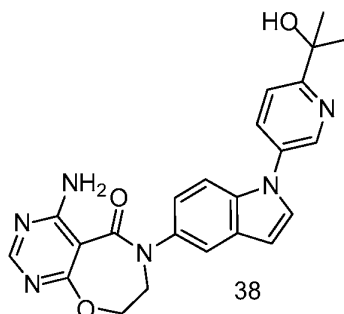
Розчин N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-4,6-дихлор-N-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксаміду (0,15 г, 0,25 ммоль) у метанольному розчині HCl (0,3 мл HCl в 10 мл MeOH) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,1 г, 64,2 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,67 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,0 (дд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 3H), 7,47 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,85 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,94 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,61 (кв,  $J=6,0$  Гц, 2H), 1,49 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=486$  ( $M+H$ ) $^+$ .

4-Хлор-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (38F):



Розчин 4,6-дихлор-N-(2-гідроксіетил)-N-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)піримідин-5-карбоксаміду (0,1 г, 0,206 ммоль) і триетиламіну (0,086 мл, 0,617 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) перемішували при 85°C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували та концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між ДХМ і водою. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,08 г, 56,2 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,77 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,0 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,8 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,77 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 4,18 (т,  $J=4,0$  Гц, 2H), 1,52 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=450$  ( $M+H$ ) $^+$ .

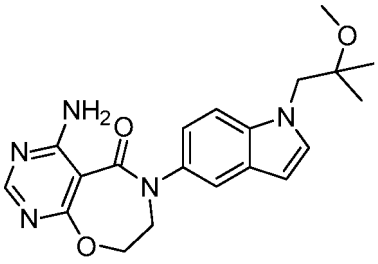
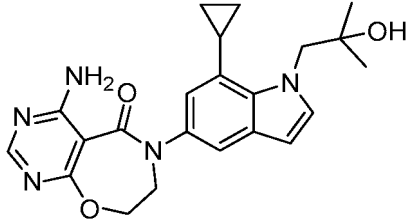
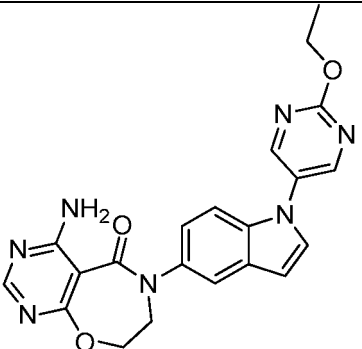
4-Аміно-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он (38):



Газоподібний аміак пропускали через розчин 4-хлор-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4] оксазепін-5(6H)-ону (0,08 г, 0,178 ммоль) в 1,4-

діоксані (8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розділяли між хлороформом та водою. Відокремлений органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і тверду речовину розтирали з етилацетатом і н-пентаном із отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,03 г, 35,5 %) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,76 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (дд,  $J_{1=2,8}$  Гц,  $J_{2=8,4}$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,57 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J_{1=2,0}$  Гц,  $J_{2=8,8}$  Гц, 1H), 6,77 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,65 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 4,01 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 1,50 (с, 6H). ІЕР-МС  $m/z=431,2$  ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклади 39-41 отримували із застосуванням методик, аналогічних тим, які описані вище із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Експ.	Структура	Аналітичні дані	Маса/чистота
39		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,17 (с, 1H), 7,6 (шир.с, 2H), 7,58 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J_{1=1,8}$ Гц, $J_{2=8,7}$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=3,9$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,00 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,09 (с, 6H)	ІЕР-МС $m/z=382,2$ ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC чистота: 95 %
40		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 8,17 (с, 1H), 7,6 (шир.с, 2H), 7,41 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,8 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 4H), 3,96 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,56 (м, 1H), 1,09 (с, 6H), 0,97-0,93 (м, 2H), 0,8-0,76 (м, 2H)	ІЕР-МС $m/z=408,2$ ( $M+H$ ) $^+$ . LCMS Purity: 99 %
41		$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО $d_6$ ): $\delta$ 8,89 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,72 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J_{1=1,5}$ Гц, $J_{2=8,7}$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,45 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)	ІЕР-МС $m/z=418,2$ ( $M+H$ ) $^+$ . LCMS чистота: 96 %

#### Біологічні аналізи

##### Інгібування активності людської ДГАТ1 in vitro

Людську ДГАТ1 експресували в Sf9 клітинах комах із застосуванням системи експресії бакуловірусу. Мікосоми готували і застосовували як фермент для in vitro інгібування в будь-якому з двох форматів виміру вироблення коферменту А або тридеканоїлгліцеринового продукту, відповідно. Всі стадії проводили при 21-23°C. Всі дані для інгібування ДГАТ1 тестованими сполуками збирали в умовах, в яких утворення продукту є лінійним по відношенню до часу реакції.

Аналіз СРМ: Для інгібування виробництва продукту CoA тестовані сполуки готували в 100 % ДМСО, 100-кратно розводили в буфері для дослідження і додавали 10 мкл в 96-лункові мікропланшети з половинним об'ємом лунок (Greiner 675076). Додавали рівний об'єм (10 мкл) 3X ферменту в буфері, і компоненти інкубували протягом 30 хвилин для передреакційного інкубування для того, щоб дозволити ферменту і тестованим сполукам досягти рівноважного зв'язування. 3X ферментна суміш містить 30 мкМ {4-[4-(4-аміно-7,7-диметил-7Н-піримідо[4,5-

b][1,4]оксазин-6-іл)феніл]циклогексил}оцтової кислоти для повністю інгібованих контрольних лунок. Деякі аналізи проводили з додаванням дидеканоїлгліцерину в передреакційному інкубуванні тестованої сполуки та ферменту. Реакції ДГАТ (30 мкл) ініціювали при додаванні 10 мкл розчину 3X субстрату. Кінцеві умови реакції включають 20 мМ HEPES pH 7,5, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ CHAPS, 50 мкМ дидеканоїлгліцерину, 3 мкМ деканоїл-CoA, 1 мкг/мл мікросомального білка і 1 % ДМСО. Через 60 хвилин інкубування реакційної суміші реакції зупиняли і CoA продукт дериватизували з 30 мкл буфера, що містить 10 мкМ {4-[4-(4-аміно-7,7-диметил-7Н-піримідо[4,5-b][1,4]оксазин-6-іл)феніл]циклогексил}оцтової кислоти і 50 мкМ 7-діетиламіно-3-(4'-maleimidylфеніл)-4-метилкумарину (CPM). Флуоресценцію зчитували із застосуванням ридера Envision при Воз. 405 нм/Ем. 480 нм протягом близько 30 хвилин після додавання кінцевого розчину.

Інгібування нормалізували до контролю, що містить ДМСО або 10 мкМ {4-[4-(4-аміно-7,7-диметил-7Н-піримідо[4,5-b][1,4]оксазин-6-іл)феніл]циклогексил} оцтової кислоти. IC<sub>50</sub> наносили на графік із застосуванням GraphPad Prism як сигмоїдальну залежність від дози.

Аналіз LE: Для інгібування утворення продукту триацилгліцерину 11 мкл реакції запускали в білих планшетах Polyplate-384 (PerkinElmer 6007300), починаючи з 30 хвилинного передреакційного інкубування 5 мкл 2,2X ферменту і 1 мкл 100 % ДМСО, що містить тестовану сполуку або контрольну сполуку, {4-[4-(4-аміно-7,7-диметил-7Н-піримідо[4,5-b][1,4]оксазин-6-іл)феніл]циклогексил}оцтову кислоту. Деякі аналізи проводили з додаванням дидеканоїлгліцерину при передреакційному інкубуванні тестованих сполук та ферменту. Реакції ініціювали через 30 хвилин передреакційного інкубування додаванням 5 мкл 2,2X субстрату. Кінцеві реакційні умови включають 50 мМ HEPES pH 7,5, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ CHAPS, 25 мкМ дидеканоїлгліцерину, 0,5 мкМ деканоїл-CoA, 0,3 нКі/мкл [<sup>14</sup>C]-деканоїл-CoA або 0,5 нКі/мкл [<sup>3</sup>H]-деканоїл-CoA, 0,05-4 мкг/мл мікросомального білка і 1 % ДМСО. Через 60 хвилин інкубування реакційної суміші, реакції зупиняли 40 мкл 45 % ізопропанолу і 50 мМ карбонату натрію у воді та змішували. Екстракцію тридеканоїлгліцеринового продукту проводили додаванням 30 мкл Microscint-E (Perkin Elmer) і 2 годинами інкубування (у герметично закритому стані). Планшети зчитували на ридері Microbeta Microplate. Інгібування нормалізували до контролю, що містить ДМСО або 10 мкМ {4-[4-(4-аміно-7,7-диметил-7Н-піримідо[4,5-b][1,4]оксазин-6-іл)феніл]циклогексил}оцтової кислоти. IC<sub>50</sub> наносили на графік із застосуванням GraphPad Prism як сигмоїдальну залежність від дози.

Фармакокінетичний аналіз у щурів (Rat IV і PO PK)

Самців щурів Crl:CD (SD) поміщали поодиночі в клітки з чистою підстилкою в контрольоване довкілля (температура від 22 до 25°C, вологість 30-70 % ВВ і цикл 12 годин світло/12 годин темрява). Сертифікований корм для гризунів давали без обмеження. Щурів залишали голодувати протягом ночі за 14-16 годин до дозування на кожен день дослідження і годували приблизно через 4 години після дозування (після збору 4-годинного зразка крові). Воду давали без обмежень. Нормальних здорових щурів, затверджених ветеринаром, що спостерігав, вибирали та акліматизували мінімум за три дні до початку дослідження. Щурів розташовували у випадковому порядку залежно від маси тіла та ідентифікували позначками на тілі.

Внутрішньовенні композиції з концентрацією 1 мг/мл готували в ДМА (N, N-диметилацетаміді):ТЕГ (тетраетиленгліколі):воді для ін'єкцій (20:40:40) у день дослідження. Тваринам вводили композицію через хвостову вену для отримання цільової дози 1 мг/кг. Пероральну суспензію в цільовій дозі 2 мг/мл готували в Tween 80 (2 %) і 0,5 % МЦ (метилцелюлозі) (2:98) у день дослідження. Тваринам у групі внутрішньовенного введення вводили дозу через хвостову вену для досягнення цільової дози 1 мг/кг, і тваринам у групі перорального введення вводили дозу перорально через голку перорального зонда для досягнення цільової дози 2 мг/кг. Фактичну дозу засновували на масі тіла, отриманій у день дослідження. В день дослідження зразки крові (приблизно 300 мкл/відбір) збирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після внутрішньовенної болюсної дози і через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після введення через пероральний зонд, і переносили в заздалегідь марковані пробірки з покриттям K2EDTA. Об'єм крові замінювали введенням рівного об'єму фізіологічного розчину через яремну вену. Після збору зразків крові в кожен момент часу, зразки крові негайно поміщали в лід, в охолоджений Cryovials і центрифугували при 2320 g при 4°C протягом 15 хвилин. Плазму відділяли і переносили в заздалегідь марковані мікроцентрифужні пробірки і відразу ж заморожували при -80±10°C до проведення біоаналізу.

Концентрації плазми визначали із застосуванням аналітичного способу цільової придатності на основі осадження білка з подальшим додаванням РХ-МС/МС аналізу. Програму Analyst Version 1.5.1 застосовували для отримання і кількісного аналізу даних. Фармакокінетичний аналіз даних концентрація в плазмі-час проводили некомпартментним способом із



застосуванням Pheonix WinNonLin™ (WLN) Version 6.3.

Площа під кривою концентрація в плазмі-час (ППК) від часу введення до останнього вимірного моменту часу (ППК<sub>0-t</sub>) визначали WLN із застосуванням лінійного логарифмічного правила трапецій. Кінцевий період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) визначали WLN із застосуванням лінійного логарифмічного правила трапецій для концентрація плазми після внутрішньовенного введення. Абсолютну пероральну біодоступність (%F) розраховували математичним порівнянням пероральної і внутрішньовенної ППК<sub>0-inf</sub>, нормалізованої для дози.

Біологічні дані

Представлені в прикладах сполуки за даним винаходом тестували в одному або більше аналізах ДГАТ, описаних вище, і виявляли, що вони є інгібіторами ДГАТ1 з IC<sub>50</sub><10 мкМ. Дані для конкретних прикладів, тестованих в аналізах екстракції білків (ЕБ) людського ДГАТ1 представлені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	ЕБ чДГАТ IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад №	ЕБ чДГАТ IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад №	ЕБ чДГАТ IC <sub>50</sub> (нМ)
1	39,1	15	6,8	29	8,5
2	0,5	16	4,8	30	6,1
3	14,7	17	0,3	31	14,6
4	31,3	18	24,1	32	38,1
5	6,8	19	11,2	33	2,5
6	25	20	4,2	34	15,8
7	3,2	21	16,3	35	75
8	2,9	22	1,8	36	1,8
9	9,7	23	16,1	37	11,7
10	7,9	24	82,2	38	29
11	13,3	25	93	39	42,3
12	1,8	26	3,4	40	7,5
13	101,1	27	49,7	41	23,8
14	14,5	28	1,7		

Фармакокінетичні властивості є одним з критичних параметрів для визначення успішності пошуку нових лікарських засобів. (Див. Lin, J. H.; Lu, A. Y. H. "Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development". Pharmacological Reviews, 1997, 49, 403.) Більшість лікарських засобів вводять у даній дозі і протягом часу, достатнього для досягнення фармакологічної користі. Загалом, сполуки з високою системною дією (ППК) потребують менш частого дозування (що зазвичай покращує дотримання пацієнтом інструкцій по прийому лікарського засобу) та/або менших доз (що значно знижує токсичність). Навпаки, сполуки з низькою ППК потребують частішого дозування (що зазвичай погіршує дотримання пацієнтом інструкцій по прийому лікарського засобу) та/або великих доз (що значно підвищує токсичність). Пероральна біодоступність (%F) лікарських засобів відноситься до кількості лікарського засобу, який досягає системного кровотоку після абсорбції, і перші проходять очищення після перорального введення. Сполуки з вищою пероральною біодоступністю потребують меншої дози і часто демонструють знижену мінливість експозиції, ніж сполуки з меншою пероральною біодоступністю.

Порівняльні дані сполук з прикладів 37 і 38 з трьома прикладами з публікації міжнародної заявки на патент № WO12/162129 (Приклади 83, 88 і 102) у щурів IV РК (ППК) і щурів РО РК (ППК і %F) показані в таблиці 2.

Таблиця 2

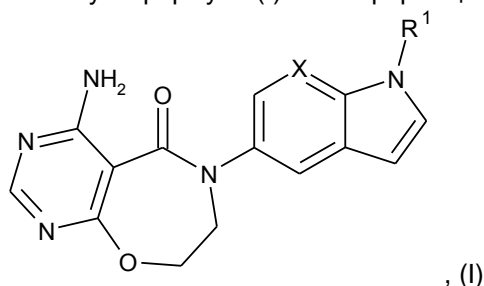
Приклад №	Найменування сполуки	ППК щура IV (нг•ч/мл)	ППК щура РО (нг•ч/мл)	%F щура
37	4-Аміно-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он	11704	11630	54,6
38	4-Аміно-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он	2137	4015	89

Продовження таблиці 2

WO12/ 162129, Пр. 83	4-Аміно-6-(1-(6-(трифторметил) піридин-3-іл)-1Н-індол- 5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін- 5(6Н)-он	3379,5	3861	30,4
WO12/ 162129, Пр. 88	4-Аміно-6-(1-(5-(трифторметил) піридин-2-іл)-1Н-індол- 5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін- 5(6Н)-он	3783	1777	12,5
WO12/ 162129, Пр. 102	4-Аміно-6-(1-(6-метилпіридин-3-іл)-1Н- індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4- f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он	975	2489	65,6

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де:

X є CH, CR<sup>2</sup> або N;

R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, де вказаний (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл необов'язково заміщений гідроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, -CO<sub>2</sub>H або -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, і де вказаний феніл або 5- або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений -O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіло- або необов'язково заміщений одним-трьма замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, оксо, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкокси, феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, -CO<sub>2</sub>H і -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу; та

R<sup>2</sup> є галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, -NHC(O)(C-C<sub>4</sub>)алкілом або -NHC(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом;

за умови, що сполукою не є

4-аміно-6-(1-пропіл-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

3-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5Н)-іл)-1Н-індол-1-іл)пропанова кислота,

4-аміно-6-(1-(3-метоксипропіл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-(2-метоксіетил)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-ізопропіл-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-пропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-(2-метоксіетил)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-циклогексил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-ізопропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

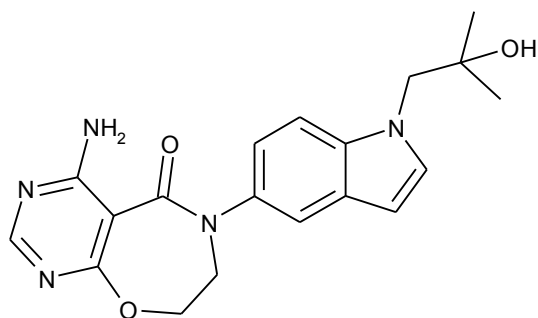
4-аміно-6-(1-циклопропіл-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

4-аміно-6-(1-феніл-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,

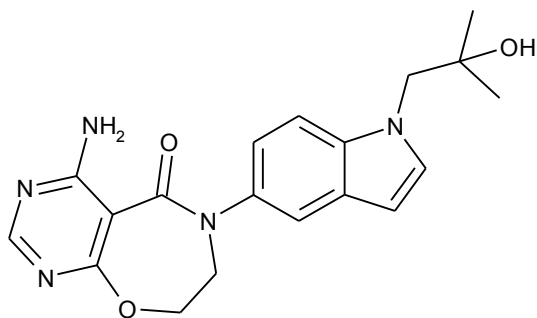
- 4-аміно-6-(1-(4-(трифторметил)феніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 5 4-аміно-6-(1-(3-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(3-хлорфеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 6-аміно-4-(7-(2-метоксифеніл)-7Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-3,4-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(2Н)-он,  
 10 4-аміно-6-(1-(2-метоксифеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(2-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 15 4-аміно-6-(1-(3,4-дифторфеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(3,4-дифторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(2-фторфеніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(4-(трифторметил)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 20 4-аміно-6-(1-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(3-(трифторметил)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 25 4-аміно-6-(1-(3-(трифторметил)феніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(тіазол-2-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 30 4-аміно-6-(1-(піридин-2-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(піридин-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(піразин-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 35 4-аміно-6-(1-(піразин-2-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 40 4-аміно-6-(1-(тіазол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(6-метилпіридин-3-іл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 45 4-аміно-6-(1-(4-(дифторметил)феніл)-1Н-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он,  
 4-аміно-6-(1-(4-(дифторметил)феніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он або  
 50 4-аміно-6-(1-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-*f*][1,4]оксазепін-5(6Н)-он.  
 2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де  $X \in \text{CH}$  або  $\text{CR}^2$ .  
 3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де  $X \in \text{CH}$ .  
 4. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, де  $\text{R}^2 \in (\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілом}$ , 4-6-членним гетероциклоалкілом або  $\text{-NHC(O)(C}_3\text{-C}_7\text{)циклоалкілом}$ .  
 55 5. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де  $\text{R}^2 \in \text{циклопропілом}$ , циклобутилом, цикlopентилом, циклогексиллом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, тетрагідропіранілом,  $\text{-NHC(O)циклопропілом}$ ,  $\text{-NHC(O)циклобутилом}$ ,  $\text{-NHC(O)циклопентилом}$  або  $\text{-NHC(O)циклогексиллом}$ .

6. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^1$  є  $(C_1-C_4)$ алкілом, який необов'язково заміщений гідроксилем,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $-CO_2H$  або  $-CO_2(C_1-C_4)$ алкілом.
7. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^1$  є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, азетидинілом, оксетанілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом або тетрагідропіранілом.
8. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^1$  є фенілом, фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом, ізотіазолілом, піридинілом, піридазинілом, піразинілом, піримідинілом або триазинілом, кожен з яких необов'язково заміщений  $-O(C_1-C_2)$ алкіло- або необов'язково заміщений одним-трьма замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, оксо, гідроксилу,  $(C_1-C_4)$ алкокси, гало $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкокси, феніл $(C_1-C_2)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ алкілу, гало $(C_1-C_4)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_4)$ алкілу,  $-CO_2H$  та  $-CO_2(C_1-C_4)$ алкілу.
9. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де  $R^1$  є фенілом, який необов'язково заміщений  $-O(C_1-C_2)$ алкіло- або незалежно заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу,  $(C_1-C_4)$ алкокси, гало $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкокси,  $(C_1-C_4)$ алкілу та гало $(C_1-C_4)$ алкілу.
10. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де  $R^1$  є фуранілом, тієнілом, піролілом, імідазолілом, піразолілом, триазолілом, тетразолілом, тіазолілом, оксазолілом, ізоксазолілом, оксадіазолілом, тіадіазолілом або ізотіазолілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу,  $(C_1-C_4)$ алкокси, гало $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкокси,  $(C_1-C_4)$ алкілу та гало $(C_1-C_4)$ алкілу.
11. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де  $R^1$  є піридинілом, піридазинілом, піразинілом або піримідинілом, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідроксилу,  $(C_1-C_4)$ алкокси, гало $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкокси,  $(C_1-C_4)$ алкілу та гало $(C_1-C_4)$ алкілу.
12. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що містить:
- 4-аміно-6-(1-(оксетан-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(3-(трифторметокси)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-циклобутил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метокси-4-(трифторметил)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(3-(дифторметокси)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(3-ізобутоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-ізопропоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(3,5-дихлорфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(3,5-дихлорфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2,3-дихлорфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-гідроксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-(циклопентилокси)феніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-гідроксифеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-(циклопентилокси)феніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;

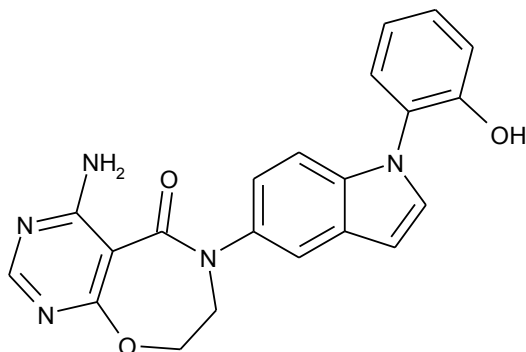
- 4-аміно-6-(1-(2-етоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-пропіл-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 5 N-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-(2-метоксифеніл)-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід;  
 4-аміно-6-(1-ізопропіл-7-морфоліно-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 10 N-(5-(4-аміно-5-оксо-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-6(5H)-іл)-1-ізопропіл-1H-індол-7-іл)циклопропанкарбоксамід;  
 4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-етилпіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 15 4-аміно-6-(1-(3-хлор-2-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метокси-4-метилфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 20 4-аміно-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метокси-6-метилпіридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 25 4-аміно-6-(1-(2-етилфеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(5-метилпіразин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 30 4-аміно-6-(1-(2-бром-3-метоксифеніл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 35 4-аміно-6-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 4-аміно-6-(1-(2-метокси-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он або  
 4-аміно-6-(7-циклопропіл-1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-індол-5-іл)-7,8-дигідропіримідо[5,4-f][1,4]оксазепін-5(6H)-он;  
 40 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 13. Сполука за п. 1, яка являє собою:



- 45 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 14. Сполука за п. 1, яка являє собою:

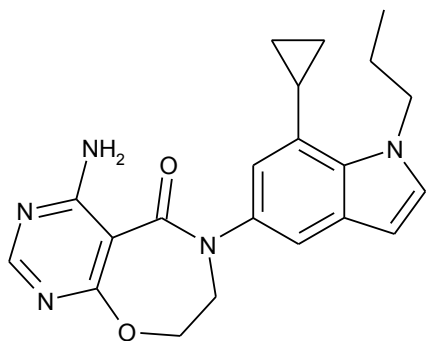


15. Сполука за п. 1, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 16. Сполука за п. 1, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-16 та фармацевтично прийнятний наповнювач.

10 18. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-16 для виготовлення лікарського засобу для лікування ожиріння.

19. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-16 для виготовлення лікарського засобу для лікування неалкогольного стеатогепатиту.

15 20. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-16 для виготовлення лікарського засобу для лікування акне.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601