

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027356**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.07.31

(21) Номер заявки
201391639

(22) Дата подачи заявки
2012.06.29

(51) Int. Cl. **C07D 243/24** (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 419/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(54) **КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ИОННЫХ КАНАЛОВ**

(31) **61/503,980; 61/582,160**

(32) **2011.07.01; 2011.12.30**

(33) **US**

(43) **2014.06.30**

(86) **PCT/US2012/045086**

(87) **WO 2013/006485 2013.01.10**

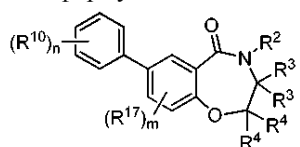
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Корки Бриттон Кеннет, Эльзейн
Эльфатих, Цзян Роберт Х., Калла Рао
В., Колтун Дмитрий, Ли Сяофэнь,
Мартинес Рубен, Паркхилл Эрик
К., Перри Тао, Заблочки Джефф,
Венкатарамани Чандрасекар, Грауп
Майкл, Герреро Хуан (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **US-A1-2010240635
WO-A2-9300095
WO-A1-9941246
WO-A1-9308174
WO-A2-2006020959
WO-A2-2008144483
WO-A1-2010118208
US-A-5565449
US-A-5939412
WO-A1-2012019071
WO-A1-2012019076
WO-A1-2012037105
WO-A2-2012071509**

(57) Изобретение относится к соединениям, представляющим собой ингибиторы натриевого канала, и к их применению в лечении различных болезненных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Согласно конкретным вариантам реализации структура соединений согласно настоящему изобретению представлена формулой II



II

где R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{17} , n и m такие, как описано в настоящем документе, а также к способам получения и применения соединений согласно настоящему изобретению и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

027356 B1

027356 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящее изобретение испрашивает приоритет согласно § 119(e) Главы 35 Свода законов США на основании предварительных заявок на патент США № 61/503980, поданной 1 июля 2011 г., и 61/582160, поданной 30 декабря 2011 г., содержание которых включено в настоящее описание по всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и их применению для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Изобретение также относится к способам получения указанных соединений и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

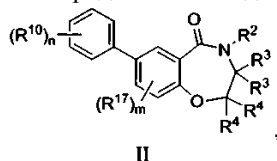
Уровень техники

Поздний натриевый ток (I_{NaL}) является долговременной составляющей быстрого тока Na^+ в кардиомиоцитах и нейронах. Множество распространенных неврологических состояний и болезненных состояний сердца связаны с аномальным повышением (I_{NaL}), которое вносит вклад в патогенез как электрической, так и сократительной дисфункции у млекопитающих. См., например, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics, 119 (2008) 326-339. Соответственно, соединения, которые селективно ингибируют (I_{NaL}) у млекопитающих, подходят для лечения подобных болезненных состояний.

Одним из примеров селективного ингибитора (I_{NaL}) является RANEXA® - соединение, одобренное Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) для лечения хронической стабильной стенокардии. Также было показано, что RANEXA® подходит для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемически-реперфузионное повреждение, аритмию и нестабильную стенокардию, а также для лечения диабета. Было бы желательным обеспечить новые соединения, селективно ингибирующие (I_{NaL}) у млекопитающих и имеющих сходную с RANEXA® или улучшенную селективность по отношению к ингибированию пикового I_{Na} натриевого канала сердца.

Краткое описание изобретения

Соответственно, в типичных вариантах реализации настоящего изобретения предложены новые соединения, которые функционируют как блокаторы поздних натриевых каналов. Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы II



где m равен 0 или 1;

n равен 1 или 2;

R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен- R^5 или $-C_{1-6}$ алкилен-L- R^5 ;

L представляет собой $-O-$, $-NHS(O)_2$ или $-NHC(O)-$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой водород или дейтерий;

R^5 представляет собой C_{3-20} циклоалкил, C_{6-20} арил, гетероарил или гетероциклил;

указанные C_{6-20} арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, C_{3-20} циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанный C_{1-6} алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкила; и

указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя галогенами;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, $-O-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, C_{1-6} алкила и C_{3-20} циклоалкила;

указанный C_{1-6} алкил или C_{3-20} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и $-CN$;

R^{17} представляет собой галоген;

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-20} циклоалкила и C_{6-20} арила;

указанные C_{1-6} алкил и C_{6-20} арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена и C_{3-20} циклоалкила;

гетероарил относится к ароматической или частично насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

гетероциклил относится к насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров указанного соеди-

нения.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ применения соединений формулы II или IV или дополнительной формулы (формулы), описанных в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния, которое поддается лечению блокатором позднего натриевого канала, у млекопитающего. Такие заболевания включают сердечно-сосудистые заболевания, такие как предсердная и желудочковая аритмия, сердечная недостаточность (включая застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность), стенокардия Принцметала (вариантная стенокардия), стабильная и нестабильная стенокардия, стенокардия, вызванная физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемия, рецидивирующая ишемия, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, заболевание периферических артерий и перемежающаяся хромота. Такие заболевания могут также включать диабет и состояния, связанные с диабетом, например периферическую диабетическую нейропатию. Такие заболевания могут также включать состояния, влияющие на нервно-мышечную систему, приводящие к боли, конвульсиям или параличу. Следовательно, полагают, что соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или смесь стереоизомеров можно применять в качестве лекарственных средств для лечения указанных выше заболеваний.

Согласно конкретным вариантам реализации в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы II или дополнительных формул, описанных в настоящем документе), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Согласно конкретным вариантам реализации соединение представляет собой:

4-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-1);

4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-3);

4-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-4);

4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-5);

4-(хинолин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

5(2H)-он (II-7);

(R)-2-(пиримидин-2-илметил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12а-тетрагидро-1H-

бензо[f]пиазино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-8);

4-(циклопропилметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

5(2H)-он (II-10);

(S)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-12);

(R)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-13);

6-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-

ил)метил)пиколинонитрил (II-14);

7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-

дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-15);

- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-16);
- 4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-17);
- (2R,11aS)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[*f*]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-21);
- (R)-2-(2,2-дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-22);
- (R)-2-этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-23);
- (S)-2-(2,2-дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-24);
- (S)-2-этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-25);
- 4-(пиразин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-31);
- 4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-33);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-(2-(2,5,5-триметил-1,3-диоксан-2-ил)этил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-35);
- трет*-бутил-(2R,11aR)-5-оксо-7-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5,11,11a-гексагидробензо[*f*]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-2-илкарбамат (II-39);
- 4-((5-(пиридин-2-ил)изоксазол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-41);
- 4-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-42);
- этил-3-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)бензоат (II-43);
- 4-(2-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-44);

4-(3,4-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-45);

4-(2-хлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-47);

4-(2,6-дихлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-48);

4-(2,6-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-49);

4-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-50);

(2S,11aS)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-51);

4-(2-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-54);

4-(2-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-57);

(R)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-59);

4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-61);

4-(4-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-62);

4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-64);

4-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-65);

4-(пиридин-4-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-67);

4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-68);

- 4-(2-(пиримидин-2-илокси)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-69);
- 4-(пиридин-3-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-70);
- 4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-72);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-73);
- 4-((3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-75);
- (R)-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиазино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-83);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-п-толуол-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-87);
- 7-(4-хлорфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-88);
- 7-(4-изопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-89);
- 7-(4-этилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-91);
- 7-(4-циклопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-92);
- (R)-4-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-95);
- 7-(4-изобутоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-97);
- 7-(4-*мет*-бутилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-98);
- 7-(4-циклопропоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-102);

- 7-(4-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-104);
- 7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-105);
- 7-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-106);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-107);
- 7-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-110);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-113);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-115);
- 7-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-117);
- 1-(4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопентанкарбонитрил (II-122);
- 7-(4-этоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-123);
- 7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-124);
- 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-129);
- 4-((4-морфолинопиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-133);
- 4-бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-134);
- 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-135);

- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-136);
- 4-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-137);
- 4-((4-метилпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-138);
- 4-((4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-139);
- 4-((4-(диметиламино)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-140);
- 4-бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-141);
- 4-((3-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-143);
- 7-(4-(циклобутилметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-144);
- 7-(2-метил-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-145);
- 7-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-146);
- 4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-147);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-148);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-150);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-151);
- 4-((1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-152);

- 4-((1-этил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-153);
- 4-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-154);
- 4-((4-метил-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-155);
- 4-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-156);
- 7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-157);
- 7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-158);
- 7-(4-(дифторметокси)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-159);
- 4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-160);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(2,3,4-трифторфенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-162);
- 7-(3,4-дифторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-163);
- 4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-164);
- 4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-165);
- 4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-166);
- 4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-167);
- 4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-168);

7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-169);

7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-170);

4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-7-ил)фенил трифторметансульфонат (II-171);

4-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-172);

2,2,3,3-тетрадейтеро-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-174);

4-((6-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-175);

4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-176);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (II-177);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)циклопропансульфонамид (II-179);

4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-186);

4-((1-бензил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-187);

4-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-189);

N-циклопропил-3-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)пропан-1-сульфонамид (II-190);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)пиримидин-2-карбоксамид (II-192);

7-(4-(4-фторфенокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-193);

7-(4-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-194);

7-(3-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-195);

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров. Согласно другим вариантам реализации соединение представляет собой:

4-(2,2-дифторэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-6);

4-(2-метоксизтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-11);

(R)-3-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-19);

4-метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-46);

(S)-3-изопропил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-77);

3-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-142);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)этансульфонамид (II-178); или

4-(3-(азетидин-1-илсульфонил)пропил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-191);

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

Настоящие изобретения описаны в настоящем документе. Кроме того, определенные варианты реализации изобретения также описаны в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

1. Определения и общие параметры.

В настоящем описании представленные следующие слова и фразы в целом имеют значения, приведенные ниже, за исключением тех случаев, когда в контексте, в котором их используют, указано иное.

Термин "алкил" относится к монадиальной разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 20 атомов углерода или от 1 до 15 атомов углерода, или от 1 до 10 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода. Указанный термин представлен группами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, т-бутил, н-гексил, н-децил, тетрадецил и т.п.

Термин "замещенный алкил" относится к:

1) алкильной группе, определенной выше, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкокси, циклоалкенилокси, ацила, ациламино, ацилокси, amino, замещенного amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклитио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -S(O)-алкила, -S(O)-циклоалкила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-циклоалкила, -S(O)₂-гетероциклила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2; или

2) алкильной группе, определенной выше, которая прерывается 1-10 атомами (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомами), независимо выбранными из кислорода, серы и NR^a, где R^a выбран из водорода, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила и гетероциклила. Все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены алкилом, алкенилом, алкинилом, карбокси, карбоксиалкилом, аминокарбонилом, гидрокси, алкокси, галогеном, CF₃, amino, замещенным amino, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2; или

3) алкильной группе, определенной выше, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, определенных выше, а также прерывается 1-10 атомами (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомами), определенными выше.

Термин "низший алкил" относится к монадиальной разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанный термин представлен группами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-гексил и т.п.

Термин "замещенный низший алкил" относится к низшему алкилу, определенному выше, содержащему от 1 до 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), определенных для замещенного алкила, или низшей алкильной группе, определенной выше, которая прерывается 1, 2, 3, 4 или 5 атомами, определенными для замещенного алкила, или низшей алкильной группе, определенной выше, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, определенных выше, а также прерывается 1, 2, 3, 4 или 5 атомами, определенными выше.

Термин "алкилен" относится к бирадикалу разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, согласно некоторым вариантам реализации содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, 1-10 атомов углерода или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода). Указанный термин представлен группами, такими как метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изомеры пропила (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) и т.п.

Термин "низший алкилен" относится к бирадикалу разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, согласно некоторым вариантам реализации содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Термин "замещенный алкилен" относится к алкиленовой группе, определенной выше, содержащей от 1 до 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), определенных для замещенного алкила.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, ковалентно связанной с алкиленовой группой, где арил и алкилен определены в настоящем документе. "Необязательно замещенный аралкил" относится к необязательно замещенной арильной группе, ковалентно связанной с необязательно замещенной алкиленовой группой. Такие аралкильные группы представлены бензилом, фенилэтилом, 3-(4-метоксифенил)пропилом и т.п.

Термин "аралкилокси" относится к группе -О-аралкила. "Необязательно замещенный аралкилокси" относится к необязательно замещенной аралкильной группе, ковалентно связанной с необязательно замещенной алкиленовой группой. Такие аралкильные группы представлены бензилокси, фенилэтилокси и т.п.

Термин "алкенил" относится к монадикалу разветвленной или неразветвленной ненасыщенной углеводородной группы, содержащей от 2 до 20 атомов углерода (согласно некоторым вариантам реализации от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащей от 1 до 6 углерод-углеродных двойных связей, например 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи. Согласно некоторым вариантам реализации алкенильные группы включают этенил (или винил, т.е. $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропилен (или аллил, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), изопропилен ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) и т.п.

Термин "низший алкенил" относится к алкенилу, определенному выше, содержащему от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "замещенный алкенил" относится к алкенильной группе, определенной выше, содержащей от 1 до 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), определенных для замещенного алкила.

Термин "алкенилен" относится к бирадикалу разветвленной или неразветвленной ненасыщенной углеводородной группы, содержащей от 2 до 20 атомов углерода (согласно некоторым вариантам реализации от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащей от 1 до 6 углерод-углеродных двойных связей, например 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи.

Термин "алкинил" относится к монадикалу ненасыщенного углеводорода, согласно некоторым вариантам реализации содержащему от 2 до 20 атомов углерода (согласно некоторым вариантам реализации от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащему от 1 до 6 углерод-углеродных тройных связей. Согласно некоторым вариантам реализации алкинильные группы включают этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргил (или пропинил, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$) и т.п.

Термин "замещенный алкинил" относится к алкинильной группе, определенной выше, содержащей от 1 до 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), определенных для замещенного алкила.

Термин "алкинилен" относится к бирадикалу ненасыщенного углеводорода, согласно некоторым вариантам реализации содержащему от 2 до 20 атомов углерода (согласно некоторым вариантам реализации от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащему от 1 до 6 углерод-углеродных тройных связей.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -ОН.

Термин "алкокси" относится к группе R-O-, где R представляет собой алкил или -Y-Z, где Y представляет собой алкилен и Z представляет собой алкенил или алкинил, где алкил, алкенил и алкинил такие, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации алкоксигруппы представляют собой алкил-О- и включают в качестве пример, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, 1,2-диметилбутокси и т.п.

Термин "низший алкокси" относится к группе R-O-, в которой R необязательно замещен низшим алкилом. Указанный термин представлен группами, такими как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, т-бутокси, н-гексилокси и т.д.

Термин "замещенный алкокси" относится к группе R-O-, в которой R представляет собой замещенный алкил или -Y-Z, где Y представляет собой замещенный алкилен и Z представляет собой замещенный алкенил или замещенный алкинил, где замещенный алкил, замещенный алкенил и замещенный алкинил такие, как определено в настоящем документе.

Термин "C₁₋₃галогеналкил" относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 3 атомов углерода, ковалентно связанной с 1-7, или 1-6, или 1-3 галогенами, где алкил и галоген определены в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации C₁₋₃галогеналкил включает в качестве примера трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 3,3-дифторпропил, 3-фторпропил.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 20 атомов углерода или от 3 до 10 атомов углерода, содержащих одно циклическое кольцо или множество конденсированных колец. Указанные циклоалкильные группы включают в качестве примера структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п., или структуры с несколькими кольцами, такие как адамантан и бицикло[2.2.1]гептан, или циклические алкильные группы, которые конденсированы с арильной группой, например инданил, и т.п. при условии, что точка присоединения находится на циклической алкильной группе.

Термин "циклоалкенил" относится к циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 20 атомов углерода, содержащих одно циклическое кольцо или множество конденсированных колец, и содержащим по меньшей мере одну двойную связь и согласно некоторым вариантам реализации от 1 до 2 двойных связей.

Термины "замещенный циклоалкил" и "замещенный циклоалкенил" относятся к циклоалкильным или циклоалкенильным группам, содержащим 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкокси, циклоалкенилокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклитио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -S(O)-алкила, -S(O)-циклоалкила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-циклоалкила, -S(O)₂-гетероциклила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-гетероарила. Термин "замещенный циклоалкил" также включает циклоалкильные группы, где один или более атомов углерода в кольце циклоалкильной группы содержит оксогруппу, присоединенную к нему. Кроме того, заместитель на циклоалкиле или циклоалкениле может быть присоединен к одному атому углерода или являться геминальным по отношению к месту присоединения замещенного циклоалкила или циклоалкенила к 6,7-кольцевой системе. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "циклоалкокси" относится к группе циклоалкил-O-.

Термин "замещенный циклоалкокси" относится к группе замещенного циклоалкила-O-.

Термин "циклоалкенилокси" относится к группе циклоалкенил-O-.

Термин "замещенный циклоалкенилокси" относится к группе замещенного циклоалкенила-O-.

Термин "арил" относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 20 атомов углерода, содержащей одно кольцо (например, фенил) или множество колец (например, бифенил) или множество конденсированных колец (например, нафтил, флуоренил и антрил). Согласно некоторым вариантам реализации арилы включают фенил, флуоренил, нафтил, антрил и т.п.

Если в определении заместителя арила отсутствуют иные ограничения, то указанные арильные группы могут быть замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкокси, циклоалкенилокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклитио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -S(O)-алкила, -S(O)-циклоалкила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-циклоалкила, -S(O)₂-гетероциклила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "арилокси" относится к группе арил-О-, где арильная группа определена выше и включает возможно замещенные арильные группы, также определенные выше.

Термин "арилтио" относится к группе R-S-, где R определен для арила.

Термин "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к монарадикальной насыщенной группе, содержащей одно кольцо или множество конденсированных колец, содержащей от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода в кольце. Согласно некоторым вариантам реализации указанная "гетероциклическая", "гетероциклическая" группа или группа "гетероцикла" связана с остатком молекулы через один или более гетероатомов в кольце.

Если в определении гетероциклического заместителя отсутствуют иные ограничения, то указанные гетероциклические группы могут быть замещены 1-5 заместителями (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкокси, циклоалкенилокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -S(O)-алкила, -S(O)-циклоалкила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-циклоалкила, -S(O)₂-гетероциклила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-гетероарила. Кроме того, заместитель на гетероциклической группе может быть присоединен к одному атому углерода или являться геминальным по отношению к месту присоединения замещенной гетероциклической группы к 6,7-кольцевой системе. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуранил, морфолино, пиперидинил и т.п.

Термин "гетероциклоокси" относится к группе -О-гетероцикл.

Термин "гетероарил" относится к группе, содержащей одно кольцо или множество колец, содержащих от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, по меньшей мере в одном кольце. Термин "гетероарил" охватывает термины "ароматический гетероарил" и "частично насыщенный гетероарил". Термин "ароматический гетероарил" относится к гетероарилу, в котором по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, не считая место присоединения. Примеры ароматических гетероариллов включают пиррол, тиофен, пиридин, хинолин, птеридин.

Термин "частично насыщенный гетероарил" относится к гетероарилу, имеющему структуру, эквивалентную исходному ароматическому гетероарилу, в котором одна или более двойных связей в ароматическом кольце исходного ароматического гетероарила является насыщенной. Примеры частично насыщенных гетероариллов включают дигидропиррол, дигидропиридин, хроман, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил и т.п.

Если в определении заместителя гетероарила отсутствуют иные ограничения, то указанные гетероарильные группы могут быть замещены 1-5 заместителями (согласно некоторым вариантам реализации 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкокси, циклоалкенилокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -S(O)-алкила, -S(O)-циклоалкила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-циклоалкила, -S(O)₂-гетероциклила, -S(O)₂-арила и -S(O)₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и -S(O)_nR^a, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2. Указанные гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (например, пиридил или фурил) или множество конденсированных колец (например, индолизинил, бензотиазол или бензотиенил). Примеры азотсодержащих гетероциклов и гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин и т.п., а также N-алкоксиазотсодержащие гетероарильные соединения.

Термин "гетероарилокси" относится к группе гетероарил-О-.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "замещенный amino" относится к группе $-NRR$, где каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила при условии, что обе группы R не являются водородом, или группы $-Y-Z$, в которой Y представляет собой необязательно замещенный алкилен, а Z представляет собой алкенил, циклоалкенил или алкинил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "алкиламин" относится к $R-NH_2$, где R представляет собой возможно замещенный алкил.

Термин "циалкиламин" относится к $R-NHR$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенный алкил.

Термин "триалкиламин" относится к NR_3 , где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенный алкил.

Термин "циано" относится к группе $-CN$.

Термин "азидо" относится к группе $-\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}=\overset{\oplus}{N}-$.

Термин "кето" или "оксо" относится к группе $=O$.

Термин "карбокси" относится к группе $-C(O)-OH$.

Термин "сложный эфир" или "сложный эфир карбоновой кислоты" относится к группе $-C(O)OR$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, которые могут быть необязательно дополнительно замещены алкилом, алкокси, галогеном, CF_3 , amino, замещенным amino, циано или $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "ацил" означает группу $-C(O)R$, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "карбоксиалкил" относится к группам $-C(O)O$ -алкил, $-C(O)O$ -циклоалкил, где алкил и циклоалкил определены в настоящем описании и могут быть необязательно дополнительно замещены алкилом, алкенилом, алкинилом, карбокси, карбоксиалкилом, аминокарбонилем, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенным amino, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "аминокарбонил" относится к группе $-C(O)NRR$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или где обе группы R объединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино). Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "ацилокси" относится к группе $-OC(O)-R$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "ациламино" относится к группе $-NRC(O)R$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "алкоксикарбониламино" относится к группе $-N(R^d)C(O)OR$, где R представляет собой алкил и R^d представляет собой водород или алкил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то каждый алкил может быть дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "аминокарбониламино" относится к группе $-NR^cC(O)NRR$, где R^c представляет собой водород или алкил и каждый R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "тиол" относится к группе $-SH$.

Термин "тиокарбонил" относится к группе $=S$.

Термин "алкилтио" относится к группе $-S$ -алкил,

Термин "замещенный алкилтио" относится к группе $-S$ -замещенный алкил.

Термин "гетероциклтио" относится к группе $-S$ -гетероцикл.

Термин "арилтио" относится к группе $-S$ -арил.

Термин "гетероарилтиол" относится к группе $-S$ -гетероарил, где указанная гетероарильная группа определена выше и включает необязательно замещенные гетероарильные группы, также определенные выше,

Термин "сульфоксид" относится к группе $-S(O)R$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. "Замещенный сульфоксид" относится к группе $-S(O)R$, где R представляет собой замещенный алкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероцикл, замещенный арил или замещенный гетероарил, определенные в настоящем описании.

Термин "сульфон" относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. "Замещенный сульфон" относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой замещенный алкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероцикл, замещенный арил или замещенный гетероарил, определенные в настоящем описании.

Термин "аминосульфони" относится к группе $-S(O)_2NRR$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , амина, замещенного амина, циано, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и $-S(O)_nR^a$, где R^a представляет собой алкил, арил или гетероарил и n представляет собой 0, 1 или 2.

Термин "гидроксиамино" относится к группе $-NHOH$.

Термин "алкоксиамино" относится к группе $-NHOR$, где R представляет собой необязательно замещенный алкил.

Термин "галоген" относится к фтору, бром, хлору и йоду.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое далее событие или условие может происходить или может не происходить и что описание включает случаи, когда указанное событие или условие происходит, и случаи, когда событие или условие не происходит.

"Замещенная" группа включает варианты реализации, в которых монадиальный заместитель связан с единственным атомом замещенной группы (например, с образованием "ветви"), а также включает варианты реализации, в которых заместитель может представлять собой бирадикальную мостиковую группу, связанную с двумя соседними атомами замещенной группы, образуя, таким образом, конденсированное с замещаемой группой кольцо.

Если данная группа (фрагмент), описанная в настоящем изобретении, присоединена ко второй группе, а место присоединения не уточнено, данная группа может быть присоединена в любом доступном месте данной группы к любому доступному месту второй группы. Например, "нижний алкилзамещенный фенил", если места присоединения не уточнены, может иметь любое доступное место присоединения нижней алкильной группы к любому доступному месту фенильной группы. В этом смысле "доступное место" представляет собой место в группе, в котором атом водорода группы может быть заменен на заместитель.

Следует понимать, что во всех группах заместителей, определенных выше, полимеры, полученные при определении заместителей дополнительными заместителями на них самих (например, замещенный арил, содержащий группу замещенного арила в качестве заместителя, которая сама замещена замещенной арильной группой и т.д.), не включены в объем настоящего описания. Также не включено бесконечное количество заместителей, как когда указанные заместители одинаковые, так и когда различные. В таких случаях, максимальное количество таких заместителей составляет три. Таким образом, каждое из указанных выше определений ограничено, к примеру, тем, что замещенные арильные группы ограничены до -замещенный арил-(замещенный арил)-замещенный арил.

Полагают, что соединение данной формулы (например, соединение формулы II, которая также включает формулу IV) охватывает соединения согласно изобретению и фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сложные эфиры, изомеры, таутомеры и изотопы таких соединений. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более центров

асимметрии и могут быть получены в виде рацемической смеси или индивидуальных энантиомеров или диастереоизомеров. Количество стереоизомеров, присутствующих у любого данного соединения данной формулы, зависит от количества присутствующих центров асимметрии (для n центров асимметрии возможны 2^n стереоизомеров). Индивидуальные стереоизомеры можно получать путем разделения рацемической или нерацемической смеси промежуточного соединения на некоторой подходящей стадии синтеза или путем разделения соединения при помощи традиционных способов. В объем настоящего изобретения включены индивидуальные стереоизомеры (включая индивидуальные энантиомеры и диастереоизомеры), а также рацемические и нерацемические смеси стереоизомеров, все из которых обозначены структурами, представленными в настоящем описании, если прямо не указано иное.

"Изомеры" представляют собой различные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. Изомеры включают стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры.

"Стереоизомеры" представляют собой изомеры, которые различаются исключительно расположением атомов в пространстве.

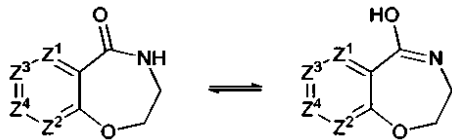
"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью.

Термин "(±)" используют для обозначения рацемической смеси в соответствующих случаях.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Абсолютная стереохимия определяется согласно R/S-системе Кана-Ингольда-ПРЕЛОГА. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, то стереохимия каждого хирального атома углерода может быть определена как R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, обозначают (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскость поляризованного света на длине волны D-линии натрия.

Некоторые соединения существуют в виде таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалисту в данной области будет понятно, что соединения содержат как амидные таутомеры, так и таутомеры имидокислоты. Таким образом, полагают, что амидсодержащие соединения включают их таутомеры имидокислоты. Также полагают, что соединения, содержащие таутомеры имидокислоты, включают их амидные таутомеры. Неограничивающие примеры амидсодержащих таутомеров и таутомеров, содержащих имидокислоты, приведены ниже:



Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для эффективного лечения, как определено далее, при введении млекопитающему, нуждающемуся в подобном лечении. Терапевтически эффективное количество изменяется в зависимости от субъекта и болезненного состояния, требующего лечения, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., и может быть легко определено специалистом в данной области.

Термин "полиморф" относится к различным кристаллическим структурам одного кристаллического соединения. Различия между полиморфами могут возникать из-за различий в упаковке кристаллов (полиморфизм упаковки) или различий в упаковке различных конформационных изомеров одной молекулы (конформационный полиморфизм).

Термин "сольват" относится к комплексу, сформированному путем объединения соединения формулы II или IIB и растворителя.

Термин "гидрат" относится к комплексу, сформированному путем объединения соединения формулы II или IIB и воды.

Термин "пролекарство" относится к соединениям формулы II или IIB, включающим химические группы, которые *in vivo* могут быть преобразованы и/или отделены от остатка молекулы с получением активного лекарственного средства, фармацевтически приемлемой соли указанного лекарственного средства или его биологически активного метаболита.

Предполагается, что любые формулы или структуры, представленные в настоящем описании, включая соединения формулы II или IIB, также представляют собой немеченные формы, а также изотопно меченные формы соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, обозначенные формулами, представленными в настоящем описании, с тем исключением, что один или более атомов заменены на атом, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, без ограничения, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Различные изотопно меченные соединения согласно настоящему изобретению, например соединения, в состав которых входят радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и

^{14}C , включены в настоящее изобретение. Указанные изотопно меченые соединения могут подходить для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, детектирования или визуализации, например позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), включая исследования распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или для радиационного лечения пациентов.

Изобретение также включает соединения формулы II или IIВ, где от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены дейтерием, где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, подходят для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему. См. например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например путем применения исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены атомами дейтерия.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DPMK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных веществ), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, возникающим в результате метаболической стабильности, например, увеличенному периоду полувыведения *in vivo*, понижению требуемой дозы и/или улучшению терапевтического индекса. Меченое ^{18}F соединение может подходить для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченые соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства можно, в целом, получать при помощи способов, описанных на схемах или в примерах и примерах получения, представленных далее, путем замены не меченого изотопами реагента на легкодоступный изотопно меченый реагент. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривают в качестве заместителя соединения формулы II.

Концентрацию указанного более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, можно определять при помощи фактора изотопного обогащения. Понимают, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, не обозначенный в виде конкретного изотопа, представляет собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, в том случае, когда элемент обозначен конкретно как "H" или "водород", понимают, что данный элемент включает водород в его природном изотопном составе. Соответственно, понимают, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, прямо обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

Термин "лечение" или "лечащий" означает введение соединения согласно изобретению непосредственно или по прямому указанию компетентного лица, осуществляющего уход или лечение, млекопитающему, имеющему заболевание для целей, включающих:

- (i) предотвращение заболевания, приводящее к отсутствию развития клинических симптомов заболевания;
- (ii) подавление заболевания, которое представляет собой прекращение развития клинических симптомов; и/или
- (iii) ослабление заболевания, которое приводит к регрессированию клинических симптомов.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли кислот и/или оснований вследствие присутствия amino и/или карбоксильных групп или групп, аналогичных указанным.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и не являются биологически или любым иным образом нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получать из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, натриевые, калиевые, литиевые, аммонийные, кальциевые и магниевые соли. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два заместителя амина являются различными и выбраны из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила и т.п. Также включены амины, в которых два или три заместителя совместно с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Амины имеют общую структуру

$N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, где монозамещенные амины содержат два из трех заместителей на азоте (R^{30} , R^{31} и R^{32}) в форме водорода, дизамещенные амины содержат один из трех заместителей на атоме азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) в форме водорода, а тризамещенные амины не содержат ни одного из трех заместителей на атоме азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) в форме водорода. R^{30} , R^{31} и R^{32} выбраны из различных заместителей, таких как водород, необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и т.п. Указанные выше амины относятся к соединениям, в которых один, два или три заместителя на атоме азота такие, как указано в названии. Например, термин "циклоалкениламин" относится к циклоалкенил- NH_2 , где "циклоалкенил" определен в настоящем описании. Термин "дигетероариламин" относится к $NH(гетероарил)_2$, где "гетероарил" определен в настоящем описании и т.п.

Конкретные примеры подходящих аминов включают, исключительно в качестве примеров, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглутамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот можно получать из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соли хлороводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают соли уксусной кислоты, пропановой кислоты, гликолевой кислоты, виноградной кислоты, оксалиловой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, салициловой кислоты и т.д.

Используемый в настоящем описании "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый наполнитель" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, противобактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты для задержки всасывания и т.п. Применение подобной среды и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда традиционная среда или агент являются несовместимыми с активным ингредиентом, предполагается применение указанной среды или агента в терапевтических композициях. Вспомогательные активные ингредиенты также могут входить в состав композиций.

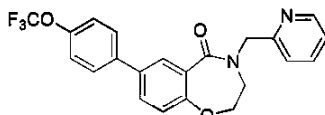
"Коронарные заболевания" или "сердечно-сосудистые заболевания" относятся к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, обусловленным любым одним или более чем одним из, например, сердечной недостаточности (включающей застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность и систолическую сердечную недостаточность), острой сердечной недостаточности, ишемии, рецидивирующей ишемии, инфаркта миокарда, аритмий, стенокардии (включающей стенокардию, вызванную физическими нагрузками, вариантную стенокардию, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию), острого коронарного синдрома, диабета и перемежающейся хромоты.

"Перемежающаяся хромота" означает боль, связанную с заболеванием периферических артерий. "Заболевание периферических артерий", или ЗПА, является типом окклюзивной болезни периферических сосудов (БПС). ЗПА действует на артерии, расположенные вне сердца и мозга. Наиболее распространенным симптомом ЗПА является болезненное сжатие тазобедренных суставов, бедренных костей или икроножных мышц при ходьбе, подъеме по лестницам или физических нагрузках. Боль называют перемежающейся хромотой. Перечисляемые симптомы перемежающейся хромоты включают ЗПА и БПС.

Аритмия относится к любому аномальному сердечному ритму. Брадикардия относится к аномально медленному сердечному ритму, при этом тахикардия относится к аномально быстрому сердечному ритму. Используемое в настоящем описании лечение аритмии включает лечение наджелудочковой тахикардии, такой как мерцательная аритмия, трепетание предсердий, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия и желудочковые тахикардии (ЖТ), включающие идиопатическую желудочковую тахикардию, мерцание желудочков, синдром преждевременного возбуждения и желудочковую тахикардию типа "пируэт" (TdP).

2. Номенклатура.

Названия соединений согласно настоящему изобретению получены при помощи программного обеспечения ACD/Name для составления названий химических соединений (Advanced Chemistry Development, Inc., Торонто, Канада). Другие соединения или радикалы могут быть названы общими названиями или систематическими или несистематическими названиями. Пример названия и порядка атомов в соединениях согласно настоящему изобретению приведен для типового соединения формулы

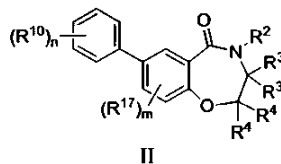


которое называется 4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо-

[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он.

3. Соединения.

Соответственно, согласно типичным вариантам реализации настоящего изобретения предложены новые соединения, которые действуют в качестве блокаторов поздних натриевых каналов. Согласно одному из вариантов реализации в изобретении предложены соединения формулы II



где m равен 0 или 1;

n равен 1 или 2;

R² представляет собой -C₁₋₆алкилен-R⁵ или -C₁₋₆алкилен-L-R⁵;

L представляет собой -O-, -NHS(O)₂- или -NHC(O)-;

каждый R³ независимо представляет собой водород, дейтерий или C₁₋₆алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород или дейтерий;

R⁵ представляет собой C₃₋₂₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил, гетероарил или гетероцикл;

указанный C₁₋₆алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила; и

указанный C₁₋₆алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, C₁₋₆алкила, C₃₋₂₀циклоалкила;

указанный C₁₋₆алкил или C₃₋₂₀циклоалкил, арил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и -CN;

R¹⁷ представляет собой галоген;

R²⁰ и R²² в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила и C₆₋₂₀арила;

указанные C₁₋₆алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной и C₃₋₂₀циклоалкильной групп; и

гетероарил относится к ароматической или частично насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

гетероцикл относится к насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода,

или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров указанных соединений.

Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой -C₁₋₆алкилен-R⁵ или -C₁₋₆алкилен-L-R⁵.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый -C₁₋₆алкилен-R² необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₂₋₄алкинильной, галогенной, -NO₂, -CN, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰, циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической; где указанные циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной, C₂₋₄алкинильной, галогенной, -NO₂, циклоалкильной, арильной, гетероциклической, гетероарильной, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-OR²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN и -O-R²⁰.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый -C₁₋₆алкилен-R² не замещен.

Согласно некоторым вариантам реализации R⁵ представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где указанные циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной, галогенной, циклоалкильной, гетероциклической, гетероарильной, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN и -O-R²⁰;

указанные C₁₋₆алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогенной, C₁₋₆алкильной и арильной; и

указанный C₁₋₆алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя атомами галогена.

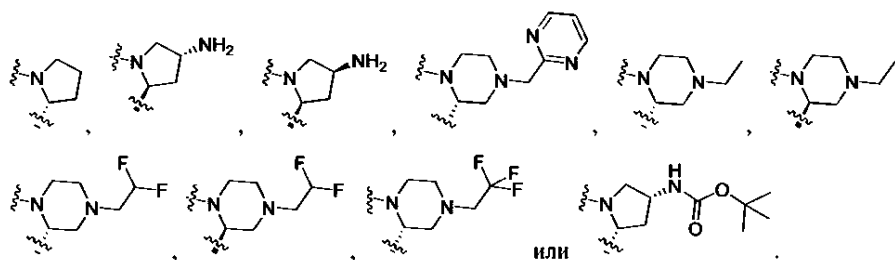
Согласно некоторым вариантам реализации R² и один из R³ могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла;

где указанный гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной, -O-R²⁰, -N(R²⁰)(R²²) и -C(O)-OR²⁰; и

указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогенной и гетероарильной.

[illegible]

R^2 и один из R^3 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



Согласно некоторым вариантам реализации

n равен 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, $-O-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, C_{1-4} алкила и C_{3-20} циклоалкила;

где указанный алкил и циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя атомами галогена или $-CN$;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила и арила; и

указанные алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя атомами галогена или циклоалкилами.

Согласно некоторым вариантам реализации n равен 1 или 2 и каждый R^{10} независимо представляет собой 2-фтор, 3-фтор, 4-фтор, 2-хлор, 4-хлор, 2-метил, 4-метил, 4-этил, 4-изопропил, 4-трет-бутил, 4-дифторметил, 4-трифторметил, 4-циклопропил, 4-изобутокс, 4-дифторметокс, 4-трифторметокс, 4-(2,2,2-трифторэтокс), 4-трифторметилсульфокс, 4-(2,2,2-трифторэтил), 4-циклопропокс, 4-циклобутилметокс, 4-фторфенокс, 4-фенокс или 3-фенокс.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом; или

R^2 и один из R^3 могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила;

где указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $-N(R^{20})(R^{22})$ и $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; и

указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гетероарила; и

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и гетероарила.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом; и

каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом;

m равен 0 или 1;

R^{17} представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, метил, изопропил или пиридин-2-илметил;

m равен 0 или 1; и

R^{17} представляет собой фтор.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом; или

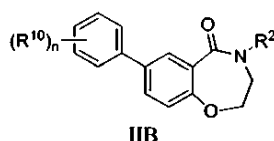
R^2 и один из R^3 могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила;

где указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $-N(R^{20})(R^{22})$ и $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; и

указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гетероарила; и

каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гетероарилом.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы IIВ



где n равен 1 или 2;

R² представляет собой -C₁₋₆алкилен-R⁵;

R⁵ представляет собой C₃₋₂₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил, гетероарил или гетероцикл;

указанные C₆₋₂₀арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, галогена, C₃₋₂₀циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN и -O-R²⁰;

указанный C₁₋₆алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, C₁₋₆алкила и C₃₋₂₀циклоалкила;

указанный C₁₋₆алкил и C₃₋₂₀циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и -CN;

R²⁰ и R²² в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₂₀ и C₆₋₂₀арила;

указанные C₁₋₆алкил и C₆₋₂₀арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена и C₃₋₂₀циклоалкила; и

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

Согласно некоторым вариантам реализации

n равен 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, C₁₋₄алкила и циклоалкила; и

где указанный алкил и циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя атомами галогена или -CN;

R²⁰ представляет собой C₁₋₆алкил, циклоалкил или арил;

указанные алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя атомами галогена или циклоалкилами.

Согласно некоторым вариантам реализации n равен 1, 2 или 3 и каждый R¹⁰ независимо представляет собой 2-фтор, 3-фтор, 4-фтор, 2-хлор, 4-хлор, 2-метил, 4-метил, 4-этил, 4-изопропил, 4-трет-бутил, 4-дифторметил, 4-трифторметил, 4-циклопропил, 4-изобутоксид, 4-дифторметоксид, 4-трифторметоксид, 4-(2,2,2-трифторэтоксид), 4-трифторметилсульфоксид, 4-(2,2,2-трифторэтил), 4-циклопропоксид, 4-циклобутилметоксид, 4-фторфеноксид, 4-феноксид или 3-феноксид.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

4-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-1);

4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-3);

4-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-4);

4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-5);

4-(хинолин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-7);

(R)-2-(пиримидин-2-илметил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразио[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-8);

4-(циклопропилметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-10);

(S)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-12);

(R)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-13);

6-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)пиколинонитрил (II-14);

7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-15);

7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-16);

4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-17);

(2R,11aS)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-21);

- (R)-2-(2,2-дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиазино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (II-22);
- (R)-2-этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиазино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (II-23);
- (S)-2-(2,2-дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиазино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (II-24);
- (S)-2-этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиазино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (II-25);
- 4-(пиазин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-31);
- 4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-33);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-(2-(2,5,5-триметил-1,3-диоксан-2-ил)этил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-35);
- трет*-бутил-(2R,11aR)-5-оксо-7-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5,11,11а-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-2-илкарбамат (II-39);
- 4-((5-(пиридин-2-ил)изоксазол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-41);
- 4-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-42);
- этил-3-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метил)бензоат (II-43);
- 4-(2-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-44);
- 4-(3,4-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-45);
- 4-(2-хлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-47);
- 4-(2,6-дихлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-48);

- 4-(2,6-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-49);
- 4-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-50);
- (2S,11aS)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-51);
- 4-(2-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-54);
- 4-(2-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-57);
- (R)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (II-59);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-61);
- 4-(4-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-62);
- 4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-64);
- 4-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-65);
- 4-(пиридин-4-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-67);
- 4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-68);
- 4-(2-(пиримидин-2-илокси)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-69);
- 4-(пиридин-3-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-70);
- 4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-72);

- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-73);
- 4-((3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-75);
- (R)-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (II-83);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-п-толуол-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-87);
- 7-(4-хлорфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-88);
- 7-(4-изопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-89);
- 7-(4-этилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-91);
- 7-(4-циклопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-92);
- (R)-4-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-95);
- 7-(4-изобутоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-97);
- 7-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-98);
- 7-(4-циклопропоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-102);
- 7-(4-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-104);
- 7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-105);
- 7-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-106);

- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-107);
- 7-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-110);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-113);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-115);
- 7-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-117);
- 1-(4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопентанкарбонитрил (II-122);
- 7-(4-этоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-123);
- 7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-124);
- 4-(имидазо[1,2-а]пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-129);
- 4-((4-морфолинопиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-133);
- 4-бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-134);
- 4-(имидазо[1,2-а]пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-135);
- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-136);
- 4-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-137);
- 4-((4-метилпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-138);

- 4-((4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-139);
- 4-((4-(диметиламино)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-140);
- 4-бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-141);
- 4-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-143);
- 7-(4-(циклобутилметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-144);
- 7-(2-метил-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-145);
- 7-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-146);
- 4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-147);
- 7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-148);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-150);
- 4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-151);
- 4-((1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-152);
- 4-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-153);
- 4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-154);
- 4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-155);

- 4-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-156);
- 7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-157);
- 7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-158);
- 7-(4-(дифторметокси)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-159);
- 4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-160);
- 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(2,3,4-трифторфенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-162);
- 7-(3,4-дифторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-163);
- 4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-164);
- 4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-165);
- 4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-166);
- 4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-167);
- 4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-168);
- 7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-169);
- 7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-170);
- 4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил трифторметансульфонат (II-171);

4-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-172);

2,2,3,3-тетрадейтеро-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-174);

4-((6-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-175);

4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-176);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (II-177);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)циклопропансульфонамид (II-179);

4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-186);

4-((1-бензил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-187);

4-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-189);

N-циклопропил-3-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)пропан-1-сульфонамид (II-190);

N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)пиримидин-2-карбоксамид (II-192);

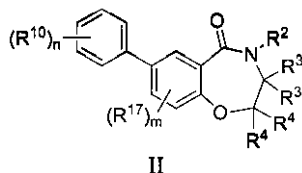
7-(4-(4-фторфенокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-193);

7-(4-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-194); и

7-(3-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-195);

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы II



где m равен 0 или 1;

n равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-R^{20}$, $-\text{S}-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила; и

указанные C_{1-6} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{NO}_2$, фенила, гетероциклила, гетероарила, C_{1-6} алкила, циклоалкила, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ и $-\text{O}-\text{R}^{20}$.

R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен- R^5 , $-L-R^5$, $-L-C_{1-6}$ алкилен- R^5 , $-C_{1-6}$ алкилен- $L-R^5$ или $-C_{1-6}$ алкилен- $L-C_{1-6}$ алкилен- R^5 ;

L представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$ или $-NHC(O)-$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_{1-15} алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

указанный C_{1-15} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанные циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, C_{1-6} алкила, аралкила, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$; и

указанные C_{1-6} алкил, аралкил, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$; или

R^2 и один из R^3 могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла;

указанный гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-15} алкила, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$ и $-C(O)-OR^{20}$; и

указанный C_{1-15} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гетероарила;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_{1-15} алкил, C_{1-4} алкокси, $-C(O)-OR^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{26})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

указанный C_{1-15} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанные циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, C_{1-6} алкила, аралкила, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$; и

где указанные C_{1-6} алкил, аралкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидов, галогенов, $-NO_2$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

два R^3 или два R^4 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо;

R^5 представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

указанные циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкинила, галогена, $-NO_2$, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанные C_{1-6} алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, C_{1-6} алкила, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$; и

указанные C_{1-6} алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогенов, арила, $-NO_2$, $-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-OR^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$, $-S(O)_2-R^{20}$ и $-O-R^{30}$;

R^{17} представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-15} алкила, C_{2-15} алкинила, C_{2-15} алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила;

указанные C_{1-15} алкил, C_{2-15} алкил, C_{2-15} алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидов, галогенов, C_{1-4} алкила, ациламино, оксо, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)-NH_2$, арила, циклоалкила и гетероарила; и где указанный гетероарил необязательно дополнительно замещен C_{1-4} алкилом или циклоалкилом; или

когда R^{20} и R^{22} присоединены к общему атому азота, R^{20} и R^{22} могут объединяться с образованием гетероциклического или гетероарильного кольца, которое, в свою очередь, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидов, галогенов, C_{1-4} алкила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ациламино, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, арила, гетероарила и циклоалкила; и

каждый R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, арила и циклоалкила; и

указанные C_{1-4} алкил, арил и циклоалкил могут быть дополнительно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C_{1-4} алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров;

при условии, что указанное соединение не представляет собой

трет-бутил 6-оксо-8-фенил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(6Н)-карбоксилат,

трет-бутил-6-оксо-9-фенил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(6Н)-карбоксилат,

8-фенил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он или

9-фенил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[f]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он.

Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен- R^5 или $-C_{1-6}$ алкилен-L- R^5 .

Согласно некоторым вариантам реализации R^5 представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где указанные циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогена, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанные C_{1-6} алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и арила; и

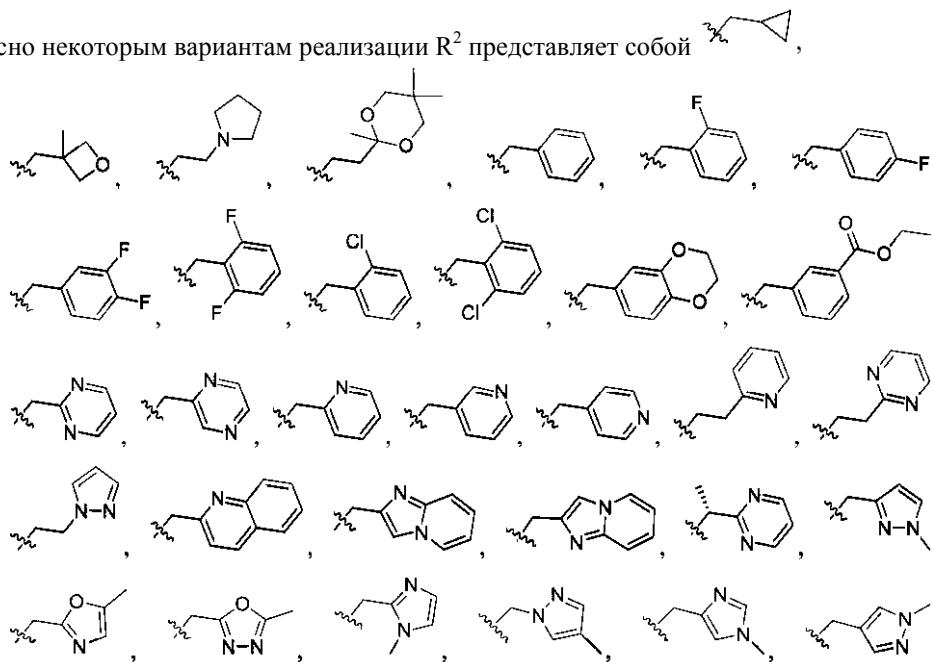
указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя атомами галогена.

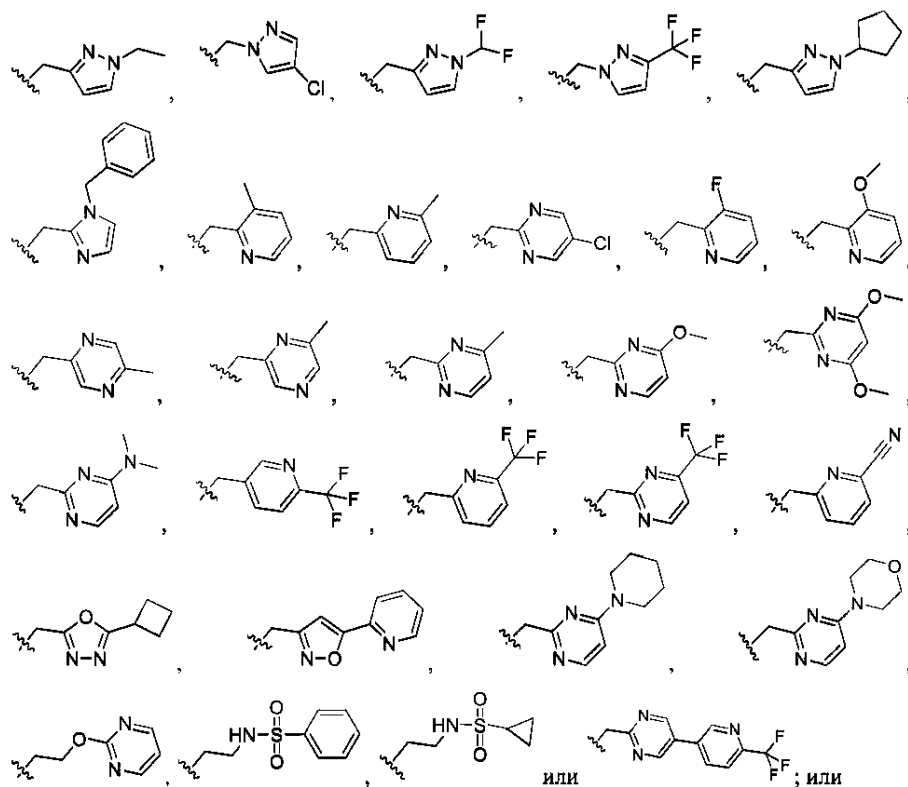
Согласно некоторым вариантам реализации R^2 и один из R^3 могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла;

где указанный гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-15} алкила, $-O-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$ и $-C(O)-OR^{20}$; и

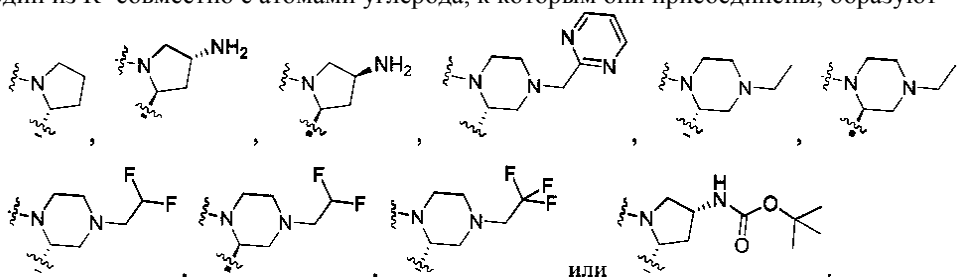
указанный C_{1-15} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гетероарила.

Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой





R^2 и один из R^3 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



Согласно некоторым вариантам реализации

n равен 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-O-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, C_{1-4} алкила и циклоалкила, где указанный алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами галогена;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_{15} алкила и циклоалкила; и

указанный алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами галогена или циклоалкилами.

Согласно некоторым вариантам реализации n равен 1, 2 или 3 и каждый R^{10} независимо представляет собой 2-фтор, 3-фтор, 4-фтор, 2-хлор, 4-хлор, 2-метил, 4-метил, 4-этил, 4-изопропил, 4-трет-бутил, 4-дифторметил, 4-трифторметил, 4-циклопропил, 4-изобутокс, 4-дифторметокси, 4-трифторметокси, 4-(2,2,2-трифторэтокс), 4-трифторметилсульфоксил, 4-(2,2,2-трифторэтил), 4-циклопропокси или 4-циклобутилметокси.

Согласно некоторым вариантам реализации

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-15} алкил, необязательно замещенный гетероариллом; или

R^2 и один из R^3 могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла;

где указанный гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-15} алкила, $-N(R^{20})(R^{22})$ и $-N(R^{20})-C(O)-OR^{20}$; и

указанный C_{1-15} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гетероарила; и

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-15} алкила и гетероарила.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-15} алкил, необязательно замещенный гетероариллом.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, метил, изопропил или пиридин-2-илметил.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-15} алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий или метил.

Согласно некоторым вариантам реализации m равен 0.

Согласно некоторым вариантам реализации m равен 1 и R^{17} представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам реализации m равен 1 и R^{17} представляет собой фтор.

4. Другие варианты реализации.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения, предложенные в настоящем изобретении, являются эффективными для лечения состояний, которые, как известно, являются чувствительными к введению блокаторов поздних натриевых каналов, включая, без ограничения, сердечно-сосудистые заболевания, такие как предсердные и желудочковые аритмии, включая мерцание предсердий, стенокардию Принцметала (вариантную стенокардию), стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, ишемию и реперфузионное повреждение сердца, почки, печени и мозга, стенокардию, вызванную физическими нагрузками, легочную гипертензию, застойное заболевание сердца, включая диастолическую и систолическую сердечную недостаточность, и инфаркт миокарда. Согласно некоторым вариантам реализации соединения, предложенные в настоящем изобретении, которые действуют в качестве блокаторов поздних натриевых каналов, можно применять для лечения заболеваний, воздействующих на нейромышечную систему, приводящих к боли, зуду, пароксизмам или параличу, или для лечения диабета или пониженной чувствительности к инсулину или болезненных состояний, связанных с диабетом, таких как диабетическая периферическая нейропатия.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению также могут обладать достаточной активностью для модуляции нейрональных натриевых каналов, т.е. Na_v 1.1, 1.2, 1.7 и/или 1.8, и могут обладать соответствующими фармакокинетическими свойствами, и, таким образом, они могут быть активными в отношении центральной и/или периферической нервной системы. Следовательно, некоторые соединения согласно настоящему изобретению также могут подходить для лечения эпилепсии или боли, или зуда, или головной боли невропатической природы.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезненного состояния у млекопитающего, которое поддается лечению агентом, способным блокировать поздний натриевый канал, причем указанный способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы соединения формулы II или IIV, или других формул или соединений, описанных в настоящем документе. Согласно другому варианту реализации указанное болезненное состояние представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из одного или более из следующих заболеваний: предсердная и желудочковая аритмия, сердечная недостаточность (включая застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность), стенокардия Принцметала (вариантная стенокардия), стабильная и нестабильная стенокардия, стенокардия, вызванная физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемия, рецидивирующая ишемия, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, заболевание периферических артерий, легочная гипертензия и перемежающаяся хромота.

Согласно другому варианту реализации указанное болезненное состояние представляет собой диабет или диабетическую периферическую нейропатию. Согласно дополнительному варианту реализации болезненное состояние приводит к одному или более из следующего: невропатическая боль, эпилепсия, головная боль, конвульсии или паралич.

Согласно одному из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения диабета у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы соединения формулы II или IIV, или других формул или соединений, описанных в настоящем документе. Сахарный диабет представляет собой заболевание, которое характеризуется гипергликемией; измененным метаболизмом липидов, углеводов и белков; и повышенным риском осложнений от сосудистых заболеваний. Диабет является растущей проблемой общественного здравоохранения, поскольку он связан как с повышением возраста, так и с ожирением.

Существуют два основных типа сахарного диабета:

- 1) тип I, известный также как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM); и
- 2) тип II, известный также как инсулиннезависимый или неинсулинозависимый сахарный диабет (NIDDM).

Оба типа сахарного диабета возникают вследствие недостаточных количеств циркулирующего инсулина и/или снижения реакции периферических тканей на инсулин.

Диабет I типа возникает вследствие неспособности организма вырабатывать инсулин, гормон, который "разблокирует" клетки тела, что позволяет глюкозе попасть внутрь и питать их. Осложнения сахарного диабета I типа включают болезнь сердца и инсульт; ретинопатию (заболевание глаз); заболева-

ния почек (нефропатию); нейропатию (повреждение нервов); а также поддержание хорошего состояния кожи, ног и полости рта.

Диабет II типа возникает вследствие либо неспособности организма вырабатывать достаточно инсулина, либо неспособности клеток использовать инсулин, который естественным образом вырабатывается в организме. Состояние, при котором организм не может оптимально использовать инсулин, называется инсулинорезистентностью. Диабет II типа часто сопровождается высоким артериальным давлением, что может способствовать болезни сердца. У пациентов с сахарным диабетом II типа, стресс, инфекции и прием лекарств (таких как кортикостероиды) также могут привести к сильно повышенному уровню сахара в крови. Помимо обезвоживания, сильное увеличение сахара в крови у пациентов с диабетом II типа может привести к увеличению осмотического давления крови (гиперосмолярная состояние). Это состояние может привести к коме.

Полагали, что ранолазин (RANEXA®, селективный ингибитор I_{NaL}) может действовать как противодиабетический агент, который вызывает сохранение β -клеток и повышает выработку инсулина глюкозозависимым образом у диабетических мышей (см. Y. Ning et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011, 337(1), 50-8). Следовательно, полагают, что соединения формулы II или ИВ или других формул или соединения, описанные в настоящем документе можно использовать в качестве противодиабетических агентов для лечения диабета.

5. Фармацевтические композиции и введение.

Соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, как правило, вводят в форме фармацевтических композиций. Следовательно, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более описанных соединений или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей, включая инертные твердые разбавители и вещества-наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, вещества, увеличивающие растворимость, и адъюванты. Фармацевтические композиции можно вводить по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Указанные композиции получают при помощи способов, известных в области фармацевтики (см. например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции можно вводить в виде единственной дозы или нескольких доз при помощи любых приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичную полезность, например, описанных в патентах и заявках на патент, включенных посредством ссылок, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способы, путем внутриартериальной инъекции, внутривенного, интраперитонеального, парентерального, внутримышечного, подкожного, перорального, местного введения, в виде ингаляции или с применением пропитанного или покрытого устройства, такого как, например, стент, или вводимого в артерии цилиндрического полимера.

Один из способов введения является парентеральным, в частности в виде инъекции. Формы, в которые можно помещать новые композиции согласно настоящему изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии, или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, стерильные растворы в манните, декстрозе, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители. Водные растворы в солевом растворе также традиционно применяют для инъекций, но они являются менее предпочтительными в рамках настоящего изобретения. Также можно применять этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (также их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, при помощи нанесения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и при помощи поверхностно-активных веществ. Профилактику действия микроорганизмов можно проводить с применением противобактериальных или противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения соединения согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. В целом, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную среду дисперсии и другие требуемые ингредиенты, перечисленные выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофильная сушка, которые приводят к получению порошка активного ингредиента и любого дополнительного целевого ингредиента, описанного ранее для раствора, стерилизованного фильтрованием. Предпочтительно для парентерального введения получают стерильные инъекционные растворы, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, например от 0,1 до 700 мг. Тем не менее, следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с

учетом важных условий, включающих состояние, требующее лечения, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, вес и реакцию индивидуального пациента, тяжесть симптомов у пациента и т.п.

Пероральное введение представляет собой другой путь введения соединений согласно настоящему изобретению. Введение можно осуществлять при помощи капсул или таблеток с кишечнорастворимой оболочкой и т.п. При получении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, активный ингредиент, как правило, разбавляют наполнителем и/или заключают его внутрь носителя, который может находиться в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если наполнитель выступает в качестве разбавителя, он может находиться в форме твердого, полутвердого или жидкого вещества (определенного выше), которое выступает в качестве носителя, вещества-носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастил, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом состоянии или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, не более 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъеклируемых растворов и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовую камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажнители; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту при помощи способов, известных в данной области. Системы для доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы с осмотическими насосами и системы, регулирующие растворение, содержащие покрытые полимерами резервуары или составы с матрицей лекарственное средство-полимер. Примеры систем с управляемым высвобождением представлены в патентах США № 3845770; 4326525; 4902514 и 5616345. В другом составе для применения в способах согласно настоящему изобретению применяют устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Указанные трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или дискретной инфузии соединений согласно настоящему изобретению в управляемых количествах. Строение и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области. См., например, патенты США № 5023252, 4992445 и 5001139. Указанные пластыри можно выполнить с возможностью обеспечения непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

Композиции предпочтительно получают в единичной лекарственной форме. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным частицам, подходящим для применения в единичных дозировках у человека и других млекопитающих, причем каждая частица содержит заданное количество активного вещества, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического действия, совместно с подходящим фармацевтическим наполнителем (например, в форме таблетки, капсулы, ампулы). Соединения, в целом, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Предпочтительно в случае перорального введения каждая стандартная доза содержит от 1 мг до 2 г или в качестве альтернативы от 100 до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, и в случае парентерального введения предпочтительно от 0,1 до 700 мг или в качестве альтернативы от 0,1 до 100 мг соединения, описанного в настоящем документе. Тем не менее, следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом важных условий, включающих состояние, требующее лечения, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, вес и реакцию индивидуального пациента, тяжесть симптомов у пациента и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтически приемлемым наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Называя эти предварительные композиции гомогенными, понимают, что активный ингредиент диспергирован равномерно в композиции таким образом, что композицию можно легко делить на равные эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

На таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению можно наносить покрытие, или они могут быть получены другим образом с получением лекарственной формы, обладающей преимуществом длительного действия, или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозируемые компоненты, причем последний находится в форме оболочки первого компонента. Два компонента можно разделять энтеросолюбильным слоем, который служит для противостоения расщеплению в желудке и обеспечивает безопасное прохождение внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или его отложенное высвобождение. Для указанных энтеросолюбильных слоев или оболочек можно применять ряд веществ, включая ряд полимерных кислот и смеси

полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы,

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. Предпочтительно композиции вводят путем перорального или назального вдыхания для достижения местного или системного действия. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с применением инертных газов. Распыляемые растворы можно ингалировать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство можно присоединять к маске для ингаляции или аппарату искусственного дыхания с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде растворов, суспензий или порошков можно вводить предпочтительно перорально или назально с применением устройств, которые доставляют состав при помощи соответствующего способа.

Комбинированная терапия.

Пациенты, которых подвергают лечению путем введения блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению, часто имеют заболевания или состояния, на которые оказывает благоприятное действие лечение другими терапевтическими агентами. Указанные заболевания или состояния могут иметь сердечно-сосудистую природу или могут быть связаны с нарушениями функции легких, метаболическими нарушениями, желудочно-кишечными нарушениями и т.п. Кроме того, некоторые пациенты с сердечно-сосудистыми проблемами, которых подвергают лечению путем введения блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению, имеют состояния, на которые может оказывать благоприятное действие лечение терапевтическими агентами, которые представляют собой антибиотики, анальгетики и/или антидепрессанты и успокоительные средства.

Комбинированная терапия с агентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Заболевания или состояния, связанные с сердечно-сосудистой системой, на которые может оказывать благоприятное действие комбинированное лечение блокаторами поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и другими терапевтическими агентами, включают, без ограничения, стенокардию, включая стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию (НС), стенокардию, вызванную физическими нагрузками, вариантную стенокардию, аритмию, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда, включая инфаркт миокарда без повышения ST-сегмента (NSTEMI), легочную гипертензию, включая легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, включая застойную (или хроническую) сердечную недостаточность или диастолическую сердечную недостаточность и сердечную недостаточность с сохранением фракции выброса (диастолическая дисфункция), острую сердечную недостаточность или рецидивирующую ишемию.

Терапевтические агенты, подходящие для лечения заболеваний или состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой, включают лекарственные средства против стенокардии, агенты против сердечной недостаточности, антитромботические агенты, агенты против аритмии, агенты против гипертензии и гиплипидемические средства.

Совместное введение блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтических агентов, подходящих для лечения состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой, обеспечивает улучшение стандартной терапии, которую получает пациент. Согласно некоторым вариантам реализации указанные блокаторы поздних натриевых каналов согласно изобретению вводят совместно с ранолазином (RANEXA®).

Средства против стенокардии.

Средства против стенокардии включают бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты. Бета-блокаторы снижают потребность сердца в кислороде за счет снижения нагрузки, что приводит к понижению сердечного ритма и менее интенсивным сердечным сокращениям. Примеры бета-блокаторов включают ацебутолол (Sectral®), атенолол (Tenormin®), бетаксолол (Kerlone®), бисопролол/гидрохлортиазид (Ziac®), бисопролол (Zebeta®), картеолол (Cartrol®), эсмолол (Brevibloc®), лабеталола (Normodyne®, Trandate®), метопролол (Lopressor®, Toprol® XL), надолол (Corgard®), пропранолол (Inderal®), соталола (Betapace®) и тимолола (Blocadren®).

Нитраты расширяют артерии и вены и тем самым увеличивают коронарный кровоток и снижают кровяное давление. Примеры нитратов включают нитроглицерин, нитратные пластыри, изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат.

Блокаторы кальциевых каналов предотвращают нормальный ток кальция в клетки сердца и кровеносных сосудов, что приводит к релаксации кровеносных сосудов и увеличивает подвод крови и кислорода к сердцу. Примеры блокаторов кальциевых каналов включают амлодипин (Norvase®, Lotrel®), бепридил (Vasacor®), дилтиазем (Cardizem®, Tiazac®), фелодипин (Plendil®), нифедипин (Adalat®, Procardia®), нимодипин (Nimotop®), нисолдипин (Sular®), верапамил (Calan®, Isoptin®, Veretan®) и никардипин.

Агенты против сердечной недостаточности.

Агенты, применяемые для лечения сердечной недостаточности, включают диуретики, ингибиторы АСЕ, сосудорасширяющие средства и сердечные гликозиды. Диуретики удаляют избыток жидкостей из тканей и кровотока и, тем самым, облегчают многие симптомы сердечной недостаточности. Примеры диуретиков включают гидрохлортиазид, метолазон (Zaroxolyn®), фуросемид (Lasix®), буметанид (Bumex®), спиронолактон (Aldactone®) и эплеренон (Inspra®).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) снижают нагрузку на сердце за счет расширения кровеносных сосудов и снижения сопротивления кровотоку. Примеры ингибиторов АСЕ включают беназеприл (Lotensin®), каптоприл (Capoten®), эналаприл (Vasotec®), фосиноприл (Monopril®), лизиноприл (Prinivil®, Zestril®), мозексиприл (Univasc®), периндоприл (Aceon®), квинаприл (Accupril®), рамиприл (Altace®) и трандолаприл (Mavik®).

Сосудорасширяющие средства снижают давление в кровеносных сосудах за счет их релаксации и расширения. Примеры сосудорасширяющих средств включают гидралазин, диазоксид, празосин, клонидин и метилдопу. Ингибиторы АСЕ, нитраты, активаторы калиевых каналов и блокаторы кальциевых каналов также выступают в качестве сосудорасширяющих средств.

Сердечные гликозиды представляют собой соединения, которые увеличивают силу сердечных сокращений. Указанные соединения увеличивают пропускную способность сердца и снижают активность нерегулярных сердцебиений. Примеры сердечных гликозидов включают дигиталис, дигоксин и дигитоксин.

Антитромботические средства.

Антитромботические средства ингибируют свертываемость крови. Существуют три основных типа антитромботических средств - ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты и тромболитические средства.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов ингибируют коагуляцию тромбоцитов и тем самым снижают свертываемость крови в артериях. Примеры ингибиторов агрегации тромбоцитов включают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), тиклопидин, клопидогрел (Plavix®), прасугрел (Effient®), дипиридамол, цилостазол, персантина сульфипиразон, дипиридамол, индометацин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, такие как абциксимаб, тирофибан и эптифибатид (Integrelin®). Бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов также обладают действием, ингибирующим агрегацию тромбоцитов.

Антикоагулянты предотвращают рост кровяных сгустков и образование новых сгустков. Примеры антикоагулянтов включают бивалирудин (Angiomax®), варфарин (Coumadin®), нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, данапароид, лепирудин и аргатробан.

Тромболитические средства действуют, разрушая существующие сгустки крови. Примеры тромболитических средств включают стрептокиназу, урокиназу и тенектеплазу (TNK) и тканевый активатор плазминогена (t-PA).

Агенты против аритмии.

Агенты против аритмии применяют для лечения нарушений частоты ударов сердца и сердечного ритма. Примеры агентов против аритмии включают амиодарон, дронедазон, квинидин, прокаинамид, лидокаин и пропафенон. Сердечные гликозиды и бета-блокаторы также применяют в качестве агентов против аритмии.

Комбинации с амиодароном и дронедазоном представляют особый интерес (См. публикацию заявки на патент США № 20100056536 и публикацию заявки на патент США № 2011/0183990, которые включены в настоящую заявку по всей полноте).

Средства против гипертензии.

Средства против гипертензии применяют для лечения гипертензии, состояния, при котором кровяное давление значительно выше нормального. Гипертензию связывают со многими аспектами сердечно-сосудистых заболеваний, включая конгестивную сердечную недостаточность, атеросклероз и образование тромбов. Примеры средств против гипертензии включают антагонисты альфа-1-адренергических рецепторов, такие как празосин (Minipress®), доксazosина мезилат (Cardura®), празосина гидрохлорид (Minipress®), празосин, политиазид (Minizide®) и теразосина гидрохлорид (Hytrin®); антагонисты бета-адренергических рецепторов, такие как пропранолол (Inderal®), надолол (Corgard®), тимолол (Blocadren®), метопролол (Lopressor®) и пиндолол (Visken®); агонисты центрального альфа-адренорецептора, такие как клонидина гидрохлорид (Catapres®), клонидина гидрохлорид и хлорталидон (Clorpres®, Combipres®), гуанабенц ацетат (Wyntensin®), гуанфацина гидрохлорид (Tenex®), метилдопа (Aldomet®), метилдопа и хлортиазид (Aldoclor®), метилдопа и гидрохлортиазид (Aldoril®); комбинированные антагонисты альфа/бета-адренергических рецепторов, такие как лабеталол (Normodyne®, Trandate®), карведилол (Coreg®); блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин (Ismelin®), резерпин (Serpasil®), средства против гипертензии, действующие на центральную нервную систему, такие как клонидин (Catapres®), метилдопа (Aldomet®), гуанабенц (Wyntensin®); средства против ангиотензина II; ингибиторы АСЕ, такие как периндоприл (Aceon®), каптоприл (Capoten®), энала-

прил (Vasotec®), лизиноприл (Prinivil®, Zestril®); антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как кандесартан (Atacand®), эпросартан (Teveten®), ирбесартан (Avarpro®), лосартан (Cozaar®), телмисартан (Micardis®), валсартан (Diovan®); блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (Calan®, Isoptin®), дилтиазем (Cardizem®), нифедипин (Adalat®, Procardia®); диуретики; прямые сосудорасширяющие средства, такие как нитропруссид (Nipride®), диазоксид (Hyperstat® IV), гидралазин (Apresoline®), миноксидил (Loniten®), верапамил; и активаторы калиевых каналов, такие как априкалим, бимакалим, кромакалим, эмакалим, никорандил и пинацидил.

Гиполипидемические средства.

Гиполипидемические средства применяют для снижения количеств холестерина или жирных сахаров, присутствующих в крови. Примеры гиполипидемических агентов включают безафибрат (Bezalip®), ципрофибрат (Modalim®) и статины, такие как аторвастатин (Lipitor®), флувастатин (Lescol®), ловастатин (Mevacor®, Altacor®), мевастатин, питавастатин (Livalo®, Pitava®), правастатин (Lipostat®), розувастатин (Crestor®) и симвастатин (Zocor®).

Согласно настоящему изобретению пациент с проявлениями острой ишемической болезни сердца часто страдает от вторичных медицинских состояний, таких как одно или более состояние из метаболического нарушения, нарушения функции легких, нарушения периферической сосудистой системы или желудочно-кишечного нарушения. У этих пациентов может возникать благоприятное действие в результате лечения при помощи комбинированной терапии, включающей введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы II или IIB) в комбинации по меньшей мере с одним терапевтическим агентом.

Комбинированная терапия нарушений функции легких.

Нарушение функции легких относится к любому заболеванию или состоянию, связанному с легкими. Примеры нарушений функции легких включают, без ограничения, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхит и эмфизему.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения нарушений функции легких, включают бронхорасширяющие средства, включающие агонисты бета2 и антихолинэргические средства, кортикостероиды и электролитные присадки. Конкретные примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения нарушений функции легких, включают эпинефрин, тербуталин (Brethaire®, Bricanyl®), албутерол (Proventil®), салметерол (Serevent®, Serevent Diskus®), теofilлин, ипратропия бромид (Atrovent®), тиотропий (Spiriva®), метилпреднизолон (Solu-Medrol®, Medrol®), магний и калий.

Комбинированная терапия метаболических нарушений.

Примеры метаболических нарушений включают, без ограничения, диабет, включая диабет I типа и II типа, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертензию, повышенное содержание холестерина в сыворотке и повышенное содержание триглицеридов.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения метаболических нарушений, включают средства против гипертензии и гиполипидемические агенты, описанные выше в разделе "Комбинированная терапия агентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний". Дополнительные терапевтические агенты, применяемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и миметики инкретина.

Комбинированная терапия для лечения нарушений периферических сосудов.

Нарушения периферических сосудов представляют собой нарушения, связанные с кровеносными сосудами (артериями и венами), расположенными вне сердца и мозга, включающие, например, заболевание периферических артерий (ЗПА), состояние, которое развивается в том случае, когда артерии, доставляющие кровь во внутренние органы, руки и ноги, становятся полностью или частично заблокированными в результате атеросклероза.

Комбинированная терапия желудочно-кишечных нарушений.

Желудочно-кишечные нарушения относятся к заболеваниям и состояниям, связанным с желудочно-кишечным трактом. Примеры желудочно-кишечных нарушений включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительную болезнь кишечника (ВБК), гастроэнтерит, гастрит, язвенную болезнь и панкреатит.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения желудочно-кишечных нарушений, включают ингибиторы протонной помпы, такие как пантопразол (Potonix®), лансопразол (Prevacid®), эзомепразол (Nexium®), омепразол (Pritosec®), рабепразол; блокаторы H2, такие как циметидин (Tagamet®), ранитидин (Zantac®), фамотидин (Pepcid®), низатидин (Axid®); простагландины, такие как мисопростол (Cytotec®); сукральфат и антациды.

Комбинированная терапия антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и успокоительными средствами.

Пациенты с острой ишемической болезнью сердца могут иметь состояния, на которые оказывает благоприятное действие введение терапевтического агента или агентов, которые являются антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и успокоительными средствами, в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе (например, формулы II или IIB).

Антибиотики.

Антибиотики представляют собой терапевтические агенты, которые уничтожают микроорганизмы, включая бактерии и грибы, или останавливают их рост. Примеры антибиотиков включают β -лактамы, включающие пенициллины (амоксциллин), цефалоспорины, такие как цефазолин, цефуроксим, цефадроксил (Duricef®), цефалексин (Keflex®), цефрадин (Velosef®), цефаклор (Cefclor®), цефуроксима аксетил (Ceftin®), цефпрозил (Cefzil®), лоракарбеф (Lorabid), цефиксим (Suprax®), цефподоксима проксетил (Vantin®), цефтибутен (Cedax®), цефдинир (Omnice®), цефтриаксон (Rocephin®), карбапенемы и монобактамы; тетрациклины, такие как тетрациклин; макролидные антибиотики, такие как эритромицин; аминогликозиды, такие как гентамицин, тобрамицин, амикацин; хинолоны, такие как ципрофлоксацин; циклические пептиды, такие как ванкомицин, стрептограмины, полимиксины; линкозамиды, такие как клиндамицин; оксазолидиноны, такие как линезолид; и сульфамидные антибиотики, такие как сульфизоксазол.

Анальгетики.

Анальгетики представляют собой терапевтические агенты, которые применяют для облегчения боли. Примеры анальгетиков включают опиаты и морфиномиметики, такие как фентанил и морфин; парацетамол; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) и ингибиторы COX-2. С учетом способности блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению лечить невропатическую боль путем ингибирования натриевых каналов Na_v 1.7 и 1.8, комбинации с анальгетиками являются объектом особенно пристального рассмотрения. См. публикацию заявки на патент США 20090203707.

Антидепрессанты и успокоительные средства.

Антидепрессанты и успокоительные средства включают агенты, применяемые для лечения тревожных расстройств, депрессии, а также агенты, применяемые в качестве седативных средств и транквилизаторов. Примеры антидепрессантов и успокоительных средств включают бензодиазепины, такие как диазепам, лоразепам и мидазолам; бензодиазепины; барбитураты; глутетимид; хлораль гидрат; мепробамат; сертралин (Zoloft®, Lustral®, Apo-Sertral®, Asentra®, Gladem®, Serlift®, Stimuloton®); эсциталопрам (Lexapro®, Cipralex®); флуоксетин (Prozac®, Sarafem®, Fluctin®, Fontex®, Prodep®, Fludep®, Lovan®); венлафаксин (Effexor® XR, Efexor®); циталопрам (Celexa®, Cipramil®, Talohexane®); пароксетин (Paxil®, Seroxat®, Aropax®); тразодон (Desyrel®); амитриптилин (Elavil®) и бупропион (Wellbutrin®, Zyban®).

Соответственно, в одном из аспектов изобретения предложена композиция, содержащая блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один терапевтический агент. Согласно альтернативному варианту реализации композиция содержит блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере два терапевтических агента. Согласно другим альтернативным вариантам реализации композиция содержит блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере три терапевтических агента, блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере четыре терапевтических агента или блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере пять терапевтических агентов.

Способы комбинированной терапии включают совместное введение единичного состава, содержащего блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты, по существу, одновременное введение более чем одного состава, содержащего блокатор поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты, и последовательное введение блокатора поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтического агента или агентов в любом порядке, при этом предпочтительно существует период времени, в течение которого блокатор поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты одновременно оказывают свое терапевтическое действие.

6. Синтез типичных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при помощи способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые очевидны из представленного описания, а также способов, известных в данной области. В дополнение к описанным в настоящем документе способам можно применять традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, например, соединений, имеющих структуры, описываемые одной или более Формулой II или IIV или других формул или соединений, описанных в настоящем документе, можно проводить согласно описанию представленных далее примеров. Доступные реагенты можно приобретать из коммерческих источников, например в Sigma Aldrich или у других поставщиков химических реактивов.

Общий синтез.

Типичные варианты реализации соединений согласно настоящему изобретению можно синтезировать с применением общих схем реакций, описанных ниже. С учетом представленного описания будет понятно, что общие схемы можно изменять путем замены исходных веществ на другие вещества, имеющие аналогичные структуры, с получением продуктов с соответствующими различиями. Описания синтезов представлены в качестве многочисленных примеров того, как можно изменять исходные вещества для получения соответствующих продуктов. Необходимые исходные вещества, в целом, можно определять путем исследования целевого продукта, для которого определены заместители. Исходные вещества обычно получают из коммерческих источников или синтезируют при помощи опубликованных способов. При синтезе соединений, которые являются вариантами реализации настоящего изобретения, исследование структуры синтезируемого соединения приводит к определению каждого заместителя. Отличительные признаки конечного продукта, в целом, делают очевидными отличительные признаки требуемых исходных веществ в результате простого исследования, которое представлено далее в примерах.

Параметры реакций синтеза.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с применением, например, следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что в случаях, когда даны типичные условия процессов (т.е., температура реакций, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и т.п.), также могут быть использованы и другие условия процессов, если не указано иное. Оптимальные условия реакций могут различаться в зависимости от конкретных реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области при помощи стандартных способов оптимизации.

Кроме того, специалисту в данной области будет очевидно, что для предотвращения вступления определенных функциональных групп в нежелательные реакции возможно потребуется использование традиционных защитных групп. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для установки и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в издании Т.У. Грина и Дж.М. Уатса (T.W. Greene and G.M. Wuts) (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, а также ссылок на литературу, приведенных в этом издании.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при необходимости подобные соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей, обогащенных стереоизомерами. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, широко известных в данной области техники. В качестве альтернативы, рацемические смеси таких соединений могут быть отделены при помощи, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т.п.

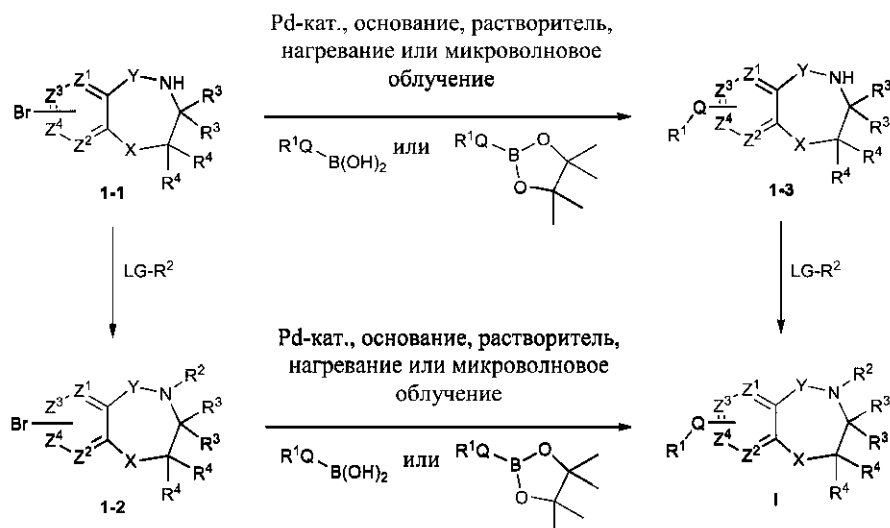
Исходные вещества для следующих реакций являются широко известными соединениями или могут быть получены при помощи известных способов или их очевидных модификаций. Например, многие исходные вещества доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США), Bachem (Торранс, Калифорния, США), Emka-Chemse или Sigma (Сент-Луис, Миссури, США). Другие исходные вещества могут быть получены при помощи способов, или их очевидных модификаций, описанных в стандартной литературе, такой как "Reagents for Organic Synthesis" Физера и Физера, тома 1-15 (издательство John Wiley, and Sons, 1991), "Chemistry of Carbon Соединения" Родда, тома 1-5, и "Supplementals" (Elsevier Science Publishers, 1989), "Organic Reactions", тома 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), "Advanced Organic Chemistry" Марка, (John Wiley, and Sons, 5-е изд., 2001) и "Comprehensive Organic Transformations" Лапока (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителям, инертным в описываемых условиях проведения реакции (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФ"), хлороформ, метилхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.п.) Если не указано иное, растворители, применяемые в реакциях согласно настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота. Термин "q.s." означает добавление количества, достаточного для достижения поставленной задачи, например, для доведения раствора до целевого объема (т.е. 100%).

Синтез соединений формулы I

Соединения формулы I (и формулы II или IIb), как правило, получают с обеспечением в начале молекулярного ядра 1-1 и затем присоединения требуемых заместителей-Q-R¹ с применением подходящих условий сочетания (например, сочетания Сузуки) и требуемых заместителей -R² с применением подходящих условий замещения. Указанные процессы показаны на схеме 1 для синтеза соединения формулы I, где -Q-R¹ расположен на Z³ или Z⁴ в каждой из формул 1-1, 1-2, 1-3 и I, показанных на схеме 1, где указанный бром и/или -Q-R¹ расположен на Z³ или Z⁴ в каждой из формул, показанных на схеме 1.

Схема 1



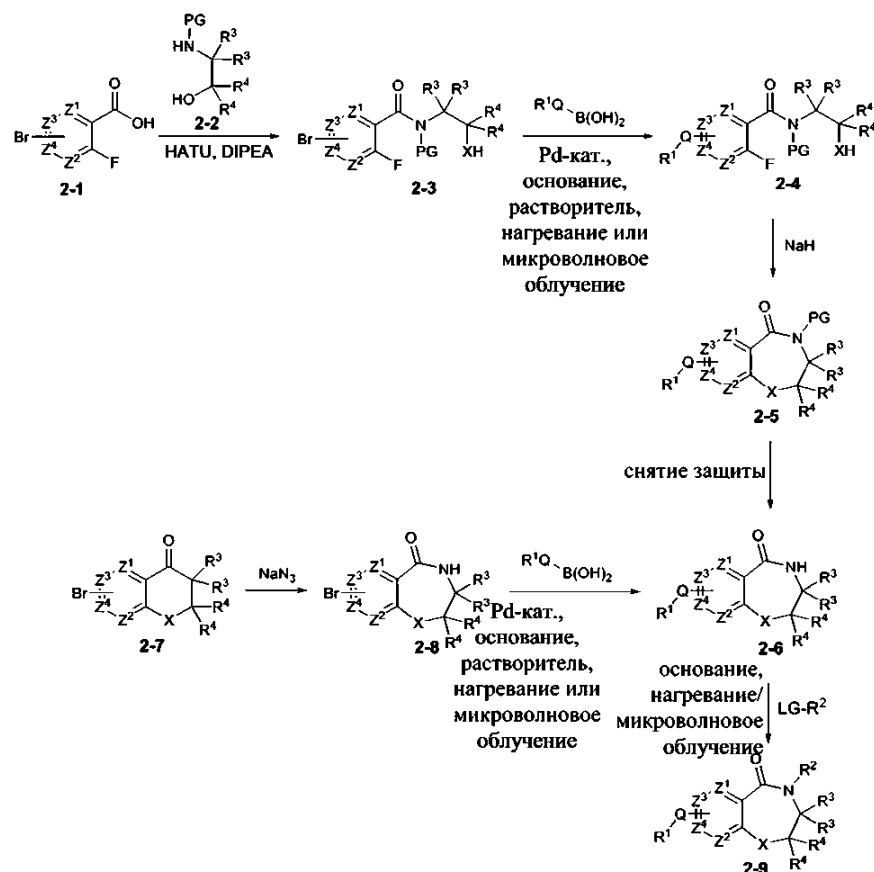
В целом, галогенированное соединение формулы 1-1, в данном случае бромированное соединение, подвергают реакции с подходящим замещенным производным бороновой кислоты формулы $R^1Q-B(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты в инертном растворителе, например водном N,N-диметилформамиде, в присутствии слабого основания, например, бикарбоната калия или бикарбоната натрия. Реакцию проводят в присутствии металлического катализатора с соответствующим лигандом, например, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладием (II) при температуре примерно 120-170°C в течение от примерно 10 мин до примерно 1 ч или при более низкой температуре, т.е. 90-110°C, в течение 2-5 дней. После завершения реакции, по существу, продукт формулы I выделяют при помощи традиционных способов.

Следует понимать, что заместитель R^2 может быть изменен или присоединен до (как показано на схеме 1) или после присоединения фрагмента R^1 . Можно произвести сочетание фрагмента R^2 с ядром 1-1 в условиях реакции замещения с подходящим реагентом формулы $LG-R^2$ (где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, гидроксил, алкокси или подобные), как показано на схеме 1. Типичные условия реакции замещения включают присутствие основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин и подобные, в полярном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и необязательно повышенную температуру примерно 100-150°C или микроволновое излучение. Также в случае, когда указанный заместитель R^2 содержит гетероарильное кольцо, указанное гетероарильное кольцо может быть синтезировано и циклизовано до или после присоединения части $-Q-R^1$.

Возможный синтез ядра.

Согласно конкретным вариантам реализации ядро может быть синтезировано до или после присоединения заместителя $-Q-R^1$ (схема 2). Например, такие альтернативные пути синтеза соединений 3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она формулы 2-8 (т.е. формулы IA, II, IIA, IIB, IV, V, VI VIII, X, XII и XIII) показаны на схеме 2, где указанный бром и/или $-Q-R^1$ расположен на Z^3 или Z^4 в каждой из формул, показанных на схеме 2.

Схема 2



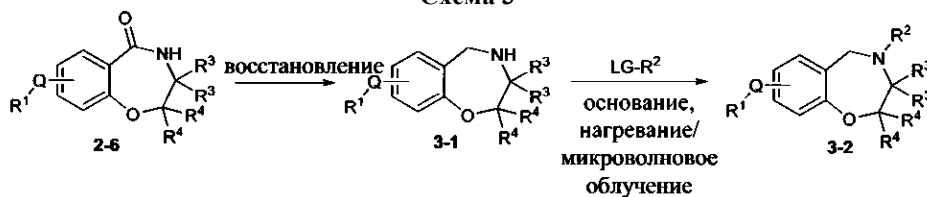
Согласно одному из вариантов реализации соединения формулы 2-3 могут быть получены из соединений формулы 2-1 посредством образования амида с подходящим защищенным аминокислотом 2-2, где PG представляет собой защитную группу, такую как бензил. соединения формулы 2-3 сочетают с подходящим замещенным производным бороновой кислоты формулы $R^1Q-B(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты в типичных условиях проведения реакции сочетания. Типичные условия реакции сочетания включают инертный растворитель, например, водный N,N-диметилформамид, в присутствии мягкого основания, например карбоната калия или бикарбоната натрия. Реакцию обычно проводят в присутствии металлического катализатора с подходящим лигандом, например дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладием(II) при температуре примерно 120-170°C в течение от примерно 10 мин до примерно 1 ч или при более низкой температуре, т.е. 90-110°C, в течение 2-5 дней. После завершения реакции, по существу, соединения формулы 2-4 могут быть выделены при помощи стандартных способов. соединения формулы 2-4 циклизуют с получением соединений формулы 2-5 с применением гидрида натрия в подходящем растворителе, таком как диметилформамид. Снятие защиты в подходящих условиях позволяет получить соединения формулы 2-6.

Согласно другому варианту реализации соединения формулы 2-8 получают из коммерчески доступных соединений формулы 2-7 с применением азиды натрия. соединения формулы 2-6 могут быть получены из соединений формулы 2-8 посредством реакции с подходящим замещенным производным бороновой кислоты формулы $R^1Q-B(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты в типичных условиях проведения реакции сочетания, описанных выше.

Фрагмент R^2 можно сочетать с соединениями формулы 2-6 в условиях проведения реакции замещения с подходящим реагентом формулы $LG-R^2$ (где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, гидроксил, алкокси или подобные), как показано на схеме 1, с получением соединений 4,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она формулы 2-9. Типичные условия проведения реакции замещения включают присутствие основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин и подобные, в полярном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и необязательно повышенной температуру примерно 100-150°C или микроволновое облучение.

Соединения 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина формулы 3-2 (т.е. формулы III и IIIA) синтезируют из соединений формулы 2-6, как показано на схеме 3, где $-Q-R^1$ расположен на C7 или C8 в каждой из формул, показанных на схеме 2.

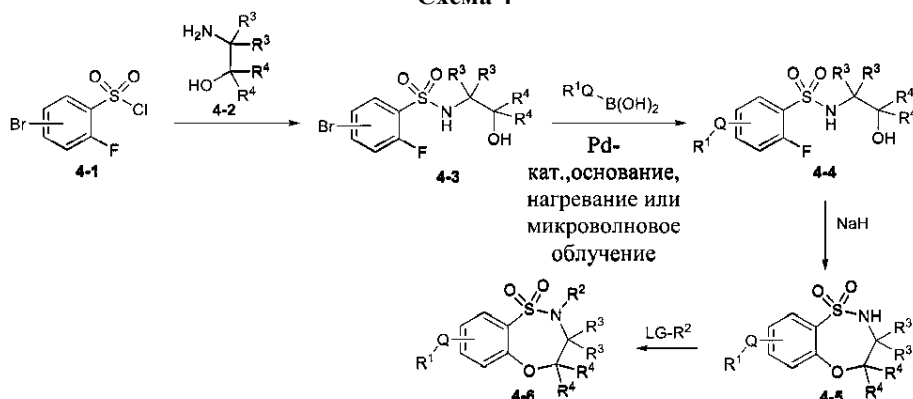
Схема 3



Согласно одному из вариантов реализации соединения формулы 3-1 могут быть получены путем восстановления из соединений формулы 2-6 посредством образования амида с подходящим защищенным аминсиртом 2-2, где PG представляет собой защитную группу, такую как бензил. Фрагмент R^2 можно сочетать с соединениями формулы 2-6 в условиях проведения реакции замещения с подходящим реагентом формулы $LG-R^2$ (где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, гидроксил, алкокси или подобные), как показано на схеме 1, с получением соединений формулы 3-2.

Соединения формулы 4-3 (т.е. формулы IX) синтезируют, как показано ниже на схеме 4, где $-Q-R^1$ находится на C7 или C8 в каждой из формул, показанных на схеме 2.

Схема 4



Согласно одному из вариантов реализации соединения формулы 4-3 могут быть получены из соединений формулы 4-1 посредством образования сульфонамида с аминсиртом 4-2. соединения формулы 4-3 сочетают с подходящим замещенным производным бороновой кислоты формулы $R^1Q-B(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты в типичных условиях проведения реакции сочетания, описанных на схеме 2. соединения формулы 4-4 циклизуют с получением соединений формулы 5-5 с применением гидрида натрия в подходящем растворителе, таком как диметилформамид.

Фрагмент R^2 можно сочетать с соединениями формулы 4-5 в условиях проведения реакции замещения с подходящим реагентом формулы $LG-R^2$ (где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген, гидроксил, алкокси или подобные), как показано на схеме 1, с получением соединений формулы 4-6. Типичные условия проведения реакции замещения включают присутствие основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, триэтиламин и подобные, в полярном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и необязательно повышенную температуру примерно 100-150°C или микроволновое облучение.

Также следует понимать, что присоединение любого заместителя может приводить к получению ряда изомерных продуктов, каждый или все из которых можно выделять и очищать при помощи традиционных способов.

Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов реализации изобретения. Специалистам в данной области очевидно, что способы, раскрытые в представленных далее примерах, представляют собой способы, которые, как открыли авторы настоящего изобретения, хорошо действуют при реализации изобретения и, таким образом, могут считаться составляющими предпочтительные варианты реализации изобретения. Тем не менее, специалистам в данной области с учетом настоящего описания должно быть понятно, что в конкретных описываемых вариантах реализации можно проводить многие изменения и достигать похожих или аналогичных результатов в рамках сущности и объема настоящего изобретения.

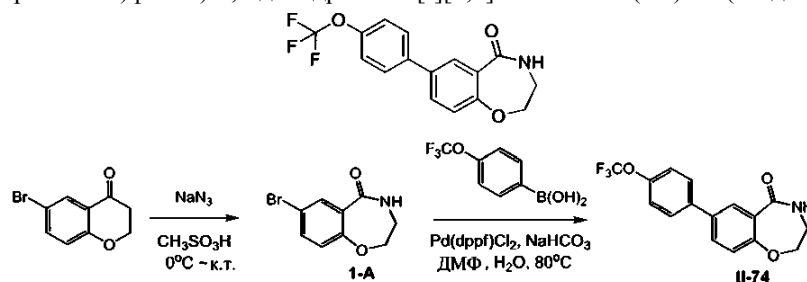
Список сокращений и аббревиатур

Аббревиатура	Значение
°C	Градусов Цельсия
аналит.	Аналитический
АТФ	Аденозин-5'-трифосфат
АТХ II	Токсин морской анемоны
ACN	Ацетонитрил
CHO	Яичник китайского хомячка
конц.	Концентрированный
d	Дублет
DABCO	1,4-Диазацикло[2.2.2]октан
dd	Дублет дублетов
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	N,N- диизопропилэтиламин
ДМФ	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA	Этиловый спирт
ECF	Внеклеточная жидкость
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	Этиленгликольтетрауксусная кислота
экв.	Эквиваленты
ИЭР	Ионизация электрораспылением
Ac	Ацетат
Et	Этил
г	Грамм
HEPES	(4-(2-Гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)
HATU	2-(7-Аза-1Н-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат

hERG	Ген калиевого канала сердца
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Час
Гц	Герц
IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования
IMR-32	Линия клеток нейробластомы человека
J	Константа взаимодействия
кг	Килограмм
кГц	Килогерц
ЖХМС/ЖХ-МС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
М	Молярный
m	Мультиплет
m/z	Отношение массы к заряду
M ⁺	Максимум масс-спектра
M+H	Максимум масс-спектра + водород
Me	Метил
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин	Минута
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
нмоль	Наномоль
мосм	Миллиосмоль
MPM	Магнитно-резонансная микроскопия
МС	Масс-спектрометрия
мс	Миллисекунд
мВ	Милливольт
м/в	Микроволны
Н	Нормальный
моль	Моль
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
пА	Пикоампер
Ph	Фенил
преп.	Препаративный
q.s.	Количество, достаточное для достижения указанной функции
Rf	Показатель хроматографической подвижности
КТ	Комнатная температура
с	Секунда
s	Синглет
SEM	Стандартная средняя ошибка
t	Триплет
TB	Тоническая блокировка
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TTX	Тетродотоксин
UDB	Блокировка каналов, находящихся в активном состоянии
WT	Дикий тип
δ	Химический сдвиг
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
мкм	Микрометр
мкмоль	Микромоль

Пример 1.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-74)

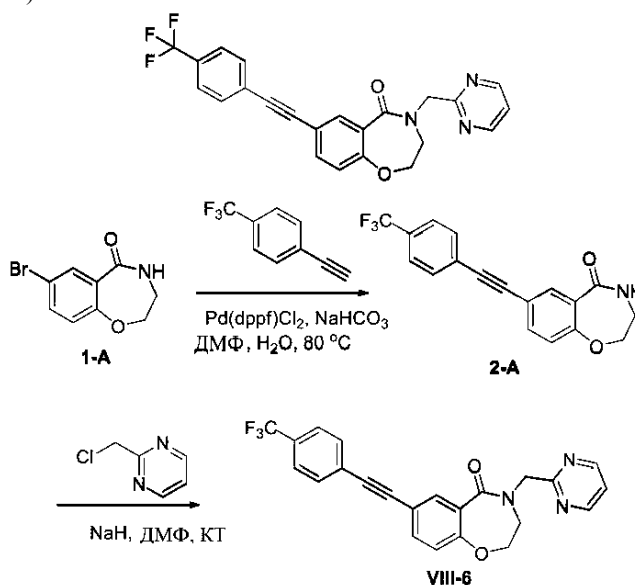


Коммерчески доступный 6-бромхроман-4-он (1,0 г, 3 ммоль) растворяли в 10 мл метансульфоновой кислоты. Раствор охлаждали при помощи ледяной ванны и в течение 45 мин к нему добавляли азид натрия (0,30 г, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с применением конц. HCl. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением соединения 1-A в виде аналитически чистого образца.

Для реакции сочетания Сузуки применяли следующие условия. К суспензии соединения 1-A (1 экв.), замещенной бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты (1,2 экв.) и основания бикарбонат натрия (3 экв.) в растворителе (ДМФ:вода в соотношении 4:1) добавляли палладиевый катализатор Pd(dppf)Cl₂ (10 мол.%) и нагревали при 80°C в течение 2-4 ч. За ходом реакции следили при помощи ЖХ и после завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целитовый фильтр и очищали при помощи препаративной ТСХ/препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографии с получением соединения II-74.

Пример 2.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-((4-(трифторметил)фенил)этинил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VIII-6)



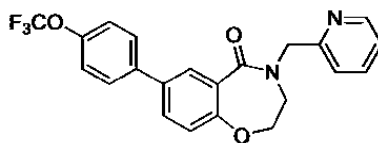
Соединение 2-A получали из соединения 1-A согласно примеру 1 с применением 1-этинил-4-(трифторметил)бензола вместо бороновой кислоты. К раствору 2-A (1 экв.) в ДМФ добавляли соответствующий галид (1,3 экв.). К смеси добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего ее нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи препаративной ТСХ/препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографии с получением соединения VIII-6.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,71 (d, 2H, J=4,4 Гц), 8,20 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,55-7,59 (m, 5H), 7,20 (t, 1H, J=4,8 Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,4 Гц), 5,08 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, J=4,6 Гц), 3,76 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 424,1 (M+H).

Пример 3.

4-(Пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-72)



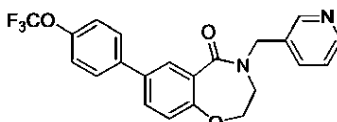
Соединение II-72 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,81 (d, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,27 (t, 1H, $J=7,8$ Гц), 8,07 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,02 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,75 (t, 1H, $J=6,4$ Гц), 7,65 (dd, 1H, $J=8,6$, 2,6 Гц), 7,58 (dd, 2H, $J=4,8$, 2,8 Гц), 7,28 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,12 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,24 (s, 2H), 4,39 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,85 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 415,1 ($M+H$).

Пример 4.

4-(Пиридин-3-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-70)



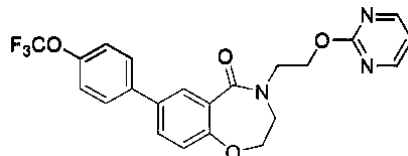
Соединение II-70 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, $J=5,2$ Гц), 8,47 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 8,05 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,83 (dd, 1H, $J=7,8$, 5,4 Гц), 7,66 (dd, 1H, $J=8,8$, 2,4 Гц), 7,60 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,28 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,13 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,99 (s, 2H), 4,37 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,67 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 415,1 ($M+H$).

Пример 5.

4-(2-(Пиримидин-2-илокси)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-69)



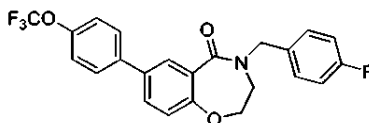
Соединение II-69 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (d, 2H, $J=4,8$ Гц), 8,03 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,27 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 7,07 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,97 (t, 1H, $J=4,8$ Гц), 4,66 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 4,51 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 4,07 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,78 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 468,0 ($M+Na$).

Пример 6.

4-(4-Фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-62)



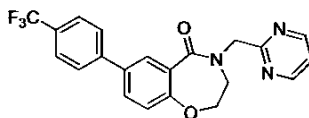
Соединение II-62 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,35 (dd, 2H, $J=8,4$, 1,2 Гц), 7,28 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,03-7,09 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 3,51 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z : 432,1 ($M+H$).

Пример 7.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-61)



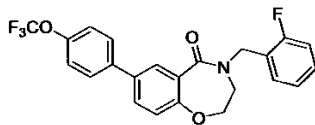
Соединение II-61 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 8,19 (d, 1H, $J=2,8$ Гц), 7,66-7,71 (m, 5H), 7,33 (t, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,13 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,14 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,81 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 400,1 ($M+H$).

Пример 8.

4-(2-Фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-57)



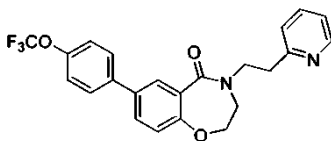
Соединение II-57 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,07-7,18 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,61 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 432,1 (M+H).

Пример 9.

4-(2-(Пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-54)



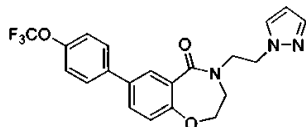
Соединение II-54 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,57 (d, 1H, $J=4,8$ Гц), 8,03 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,19 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 4,06 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 3,51 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,24 (t, 2H, $J=6,8$ Гц);

МС m/z : 429,1 (M+H).

Пример 10.

4-(2-(1H-Пирозол-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-50)



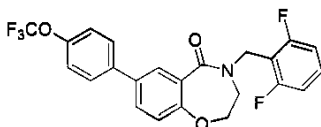
Соединение II-50 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,02 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,58-7,64 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, $J=1,6$ Гц), 7,28 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,04 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,30 (t, 1H, $J=2,2$ Гц), 4,55 (t, 2H, $J=5,8$ Гц), 4,11 (t, 2H, $J=5,4$ Гц), 3,96 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,28 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 418,1 (M+H).

Пример 11.

4-(2,6-Дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-49)



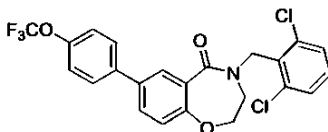
Соединение II-49 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,95 (t, 2H, $J=8,0$ Гц), 4,98 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,59 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 450,1 (M+H).

Пример 12.

4-(2,6-Дихлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-48)



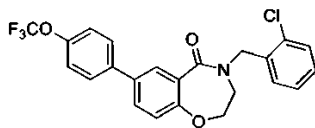
Соединение II-48 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,40 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,24 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,42 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z : 483,0 (M+H).

Пример 13.

4-(2-Хлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-47)



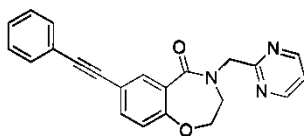
Соединение II-47 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, $J=7,0, 2,2$ Гц), 7,41 (dd, 1H, $J=7,4, 1,8$ Гц), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,01 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,58 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z : 448,1 (M+H).

Пример 14.

7-(Фенилэтинил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VIII-5)



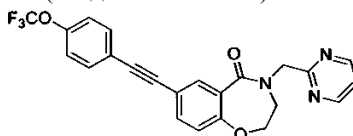
Соединение VIII-5 получали согласно примеру 2 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,76 (d, 2H, $J=4,8$ Гц), 7,92 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,60 (dd, 1H, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,07 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 5,05 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,83 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 356,1 (M+H).

Пример 15.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-((4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VIII-4)



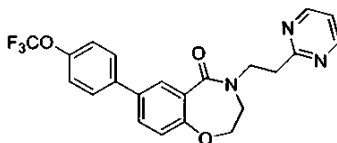
Соединение VIII-4 получали согласно примеру 2 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,76 (d, 2H, $J=7,2$ Гц), 7,95 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,38 (t, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,29 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,08 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 5,05 (s, 2H), 4,60 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,83 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 440,1 (M+H).

Пример 16.

4-(2-(Пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-44)



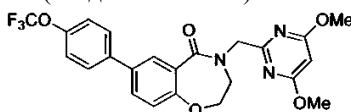
Соединение II-44 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,70 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 8,00 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,20 (t, 1H, $J=5,2$ Гц), 7,04 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,36 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 4,16 (t, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,59 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,38 (t, 2H, $J=6,0$ Гц);

МС m/z : 430,1 (M+H).

Пример 17.

4-((4,6-Диметоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-42)



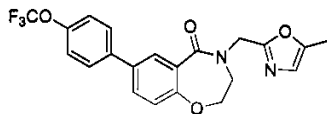
Соединение II-42 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,76 (dd, 1H, $J=8,2, 2,6$ Гц), 7,69 (dd, 2H, $J=6,8, 2,0$ Гц), 7,34 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,16 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,11 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,93 (s, 6H), 3,84 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z: 476,1 (M+H).

Пример 18.

4-((5-Метилотсазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-33)



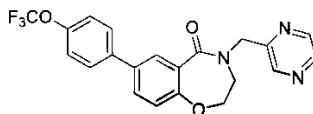
Соединение II-33 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,77 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,15 (d, 1H, J=8,4 Гц), 6,81 (d, 1H, J=0,8 Гц), 4,93 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,76 (t, 2H, J=5,2 Гц), 2,34 (d, 3H, J=0,8 Гц);

МС m/z: 419,1 (M+H).

Пример 19.

4-(Пиразин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-31)



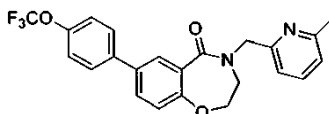
Соединение II-31 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,71 (d, 1H, J=0,8 Гц), 8,60 (t, 1H, J=2,0 Гц), 8,53 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,99 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,77 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 7,72 (dd, 2H, J=6,6, 2,2 Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,15 (d, 1H, J=8,4 Гц), 5,01 (s, 2H), 4,47 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,82 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 416,1 (M+H).

Пример 20.

4-((6-Метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-17)



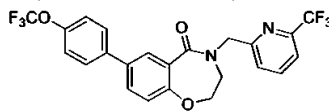
Соединение II-17 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,28 (t, 1H, J=7,8 Гц), 8,00 (t, 1H, J=2,4 Гц), 7,81 (dd, 1H, J=8,2, 2,6 Гц), 7,68-7,73 (m, 4H), 7,35 (dd, 2H, J=8,6, 1,0 Гц), 7,20 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,09 (s, 2H), 4,50 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,86 (t, 2H, J=5,0 Гц), 2,77 (s, 3H);

МС m/z: 429,1 (M+H).

Пример 21.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-15)



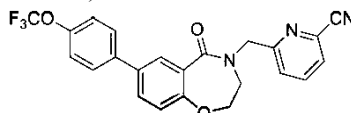
Соединение II-15 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,98-8,04 (m, 2H), 7,68-7,77 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,14 (d, 1H, J=8,4 Гц), 5,01 (s, 2H), 4,48 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,80 (t, 2H, J=5,2 Гц);

МС m/z: 483,1 (M+H).

Пример 22.

6-((5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)пиколинитрил (соединение II-14)



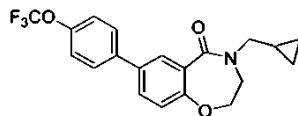
Соединение II-14 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,96-8,00 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,15 (d, 1H, J=8,4 Гц), 4,98 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,79 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 440,1 (M+H).

Пример 23.

4-(Циклопропилметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-10)



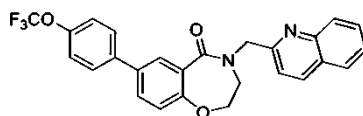
Соединение II-10 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,92 (d, 1H, J=2,8 Гц), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,13 (d, 1H, J=8,4 Гц), 4,48 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,70 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,53 (d, 2H, J=6,8 Гц), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,57-0,61 (m, 2H), 0,35-0,40 (m, 2H);

МС m/z: 378,1 (M+H).

Пример 24.

4-(Хинолин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-7)



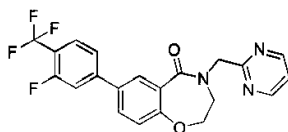
Соединение II-7 получали согласно примеру 1 с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,35 (d, 1H, J=8,8 Гц), 8,02-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,72-7,79 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,15 (s, 2H), 4,43 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,79 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 465,1 (M+H).

Пример 25.

7-(3-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-130)



7-Бром-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (1,0 г, 4,13 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл), охлаждали в ледяной ванне и по порциям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия) (363 мг, 9,08 ммоль). Спустя 10 мин добавляли раствор гидрохлорида 2-(хлорметил)пиримидина (813 мг, 4,96 ммоль) в ДМФ (4 мл), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили 12 мл воды после завершения реакции. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и водой, и органическую фазу высушивали, выпаривали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (95% ДХМ/MeOH) с получением 7-бром-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она.

Следуя процедуре, сходной с описанной в примере 1 для синтеза 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она, получали соединение, указанное в названии, с применением вместо 7-бром-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она.

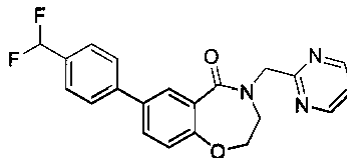
Смесь 7-бром-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (50 мг, 0,15 ммоль), 2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (52 мг, 0,18 ммоль), карбоната цезия (146 мг, 0,45 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (10 мг, 0,015 ммоль) растворяли в дегазированной смеси ДМФ и воды 3/1,5 (4,5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 85°C в течение 40 мин. Смесь вливали в EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Собирали органический слой, высушивали его над сульфатом натрия и помещали на силикагель. Флэш-хроматография на колонках (5% MeOH в EtOAc) и хроматография с обращенной фазой позволяли получить 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он.

МС для C₂₁H₁₅F₄N₃O₂ вычислен как (M+H)⁺ 418,13.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,78 (d, J=4,0 Гц, 2H), 8,09 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,55 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,79 (t, J=4,8 Гц, 2H).

Пример 26.

7-(4-(Дифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-124)



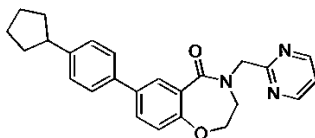
Соединение II-124 получали согласно примеру 25 с применением 4-(дифторметил)фенилбороновой кислоты.

МС для $C_{21}H_{17}F_2N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 382,15.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,63 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=56,4$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,52 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J=5,2$ Гц, 2H).

Пример 27.

7-(4-Циклопентилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-120)



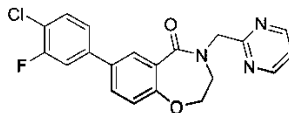
Соединение II-120 получали согласно примеру 25 с применением 4-циклопентилфенилбороновой кислоты.

МС для $C_{25}H_{25}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 400,2.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,78-1,51 (m, 6H).

Пример 28.

7-(4-Хлор-3-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он
(соединение II-131)



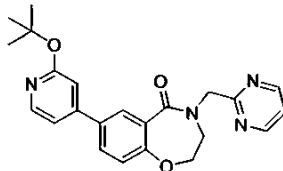
Соединение II-131 получали согласно примеру 25 с применением 4-хлор-3-фторфенилбороновой кислоты.

МС для $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 384,09.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,78 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=2,0-8,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=1,2-8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,52 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J=4,8$ Гц, 2H).

Пример 29.

7-{2-трет-Бутокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-5(2H)-он (соединение VI-2)



К смеси 4-бром-2-трет-буксопиридина (1,0 г, 4,34 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,32 г, 5,22 ммоль), ацетата калия (1,28 г, 13,0 ммоль) суспендировали метилхлоридный комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (310 мг, 0,43 ммоль) с дегазированным диоксаном (15 мл) и нагревали при 85°C в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, высушивали ($MgS(O)_4$), фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 33% этилацетатом/гексаном, с получением соединения 2 - трет-буксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

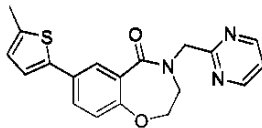
Следуя процедуре, сходной с описанной в примере 25, получали соединение, указанное в названии, с применением 2-трет-буксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина, полученного ранее.

МС для $C_{23}H_{24}N_4O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 405,13.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,14 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=2,4-8,4$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,54 (s, 9H).

Пример 30.

7-(5-Метилтиофен-2-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-20)



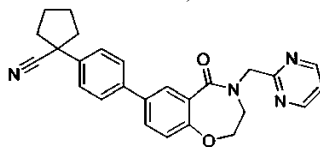
Смесь 4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (50 мг, 0,13 ммоль), 2-бром-5-метилтиофена (28 мг, 0,156 ммоль), карбоната цезия (128 мг, 0,39 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (9 мг, 0,013 ммоль) растворяли в дегазированной смеси ДМФ и воды 3/1,5 (4,5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 85°C в течение 40 мин. Смесь выливали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой собирали, высушивали над сульфатом натрия и помещали на силикагель. Флэш-хроматография на колонках (5% MeOH в EtOAc) и хроматография с обращенной фазой позволяли получить 7-(5-метилтиофен-2-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он.

МС для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 352,09.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,70 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,0-8,4$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,73 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H).

Пример 31.

1-(4-(5-Оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопентанкарбонитрил (соединение II-122)



К раствору 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (1,0 г, 5,10 ммоль) и 1,4-дибромбутана (0,67 мл, 5,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли бис-(триметилсилил)амид калия (2,23 г, 11,2 ммоль) и бромид тетра-н-бутиламмония (164 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили 1н. HCl. Добавляли этилацетат, слои разделяли и промывали органический слой водой и соевым раствором. Высушивали, выпаривали раствор и применяли флэш-хроматографию (силикагель, 20% EtOAc/гексаны) с получением 1-(4-бромфенил)циклопентанкарбонитрила.

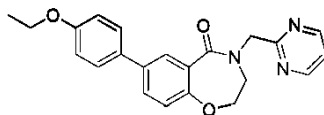
Следуя процедуре, сходной с описанной в примере 30, получали соединение, указанное в названии, с применением 1-(4-бромфенил)циклопентанкарбонитрила.

МС для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 425,21.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,72 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=2,4-8,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,45 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H).

Пример 32.

7-(4-Этоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-123)



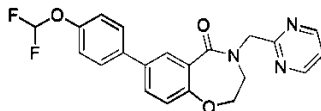
Соединение II-123 получали согласно примеру 30 с применением 1-бром-4-этоксифенола.

МС для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 376,15.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Гц, 0,1H), 7,71 (dd, $J=2,8-8,4$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,47 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,74 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H).

Пример 33.

7-(4-(Дифторметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-119)



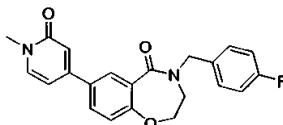
Соединение II-119 получали согласно примеру 30 с применением 1-бром-4-(дифторметокси)бензола.

МС для $C_{21}H_{17}F_2N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 398,13.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,4-8,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=74,0$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,50 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=4,8$ Гц, 2H).

Пример 34.

4-(4-Фторбензил)-7-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-22)



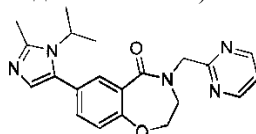
Соединение VI-22 получали согласно примеру 30 с применением 1-(хлорметил)-4-фторбензола и 4-бром-1-метилпиримидин-2(1H)-она.

МС для $C_{22}H_{19}FN_2O_3$ вычисляли как $(M+H)^+$ 379,27.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=2,0-8,4$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (dd, $J=2,0-7,2$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,27 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H).

Пример 35.

7-(1-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-23)



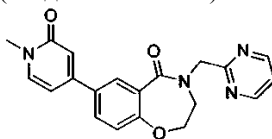
Соединение VI-23 получали согласно примеру 30 с применением 5-бром-1-изопропил-2-метил-1H-имидазола.

МС для $C_{21}H_{23}N_5O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 378,14.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,52 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,32-4,29 (s, 1H), 3,77 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 36.

7-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-13)



Смесь 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (200 мг, 0,69 ммоль), 4-бром-1-метилпиримидин-2(1H)-она (156 мг, 0,83 ммоль), карбоната цезия (674 мг, 2,07 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (49 мг, 0,069 ммоль) растворяли в дегазированной смеси ДМФ и воды 3/1,5 (4,5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 85°C в течение 40 мин. Смесь выливали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой собирали, высушивали над сульфатом натрия и помещали на силикагель. Флэш-хроматография на колонках (5% MeOH в EtOAc) и хроматография с обращенной фазой позволяли получить 7-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он.

7-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (50 мг, 0,185 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл), охлаждали в ледяной ванне и по порциям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия) (17 мг, 0,41 ммоль). Спустя 10 мин добавляли гидрохлорид 2-(хлорметил)пиримидина (37 мг, 0,22 ммоль) в ДМФ (2 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили 6 мл воды после завершения реакции. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и водой, после чего органическую фазу высушивали, выпаривали и очищали при помощи хрома-

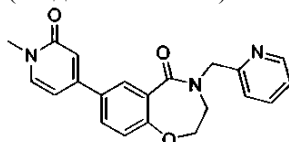
тографии на силикагеле (95% ДХМ/MeOH) и затем очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой с получением 7-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она.

МС для $C_{20}H_{18}N_4O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 363,19.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ : 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,99 (d, $J=2,8$ Гц, 0,1H), 7,83 (dd, $J=2,4-8,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J=2,0-7,2$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H).

Пример 37.

7-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-12)



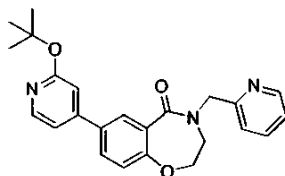
Соединение VI-12 получали согласно примеру 36 с применением гидрохлорида 2-(хлорметил)пиридина.

МС для $C_{21}H_{19}N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 362,18.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ : 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 4H), 7,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60-6,53 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Пример 38.

7-(2-трет-Бутоксипиридин-4-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-4)



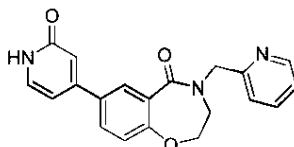
Соединение VI-4 получали согласно примеру 36 с применением 7-бром-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она, 2-трет-бутоксипиридина и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиридина.

МС для $C_{24}H_{25}N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 404,18.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ : 8,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=2,0-8,0$ Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=4,8-6,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,39 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,69 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,54 (s, 9H).

Пример 39.

7-(2-Оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-3)



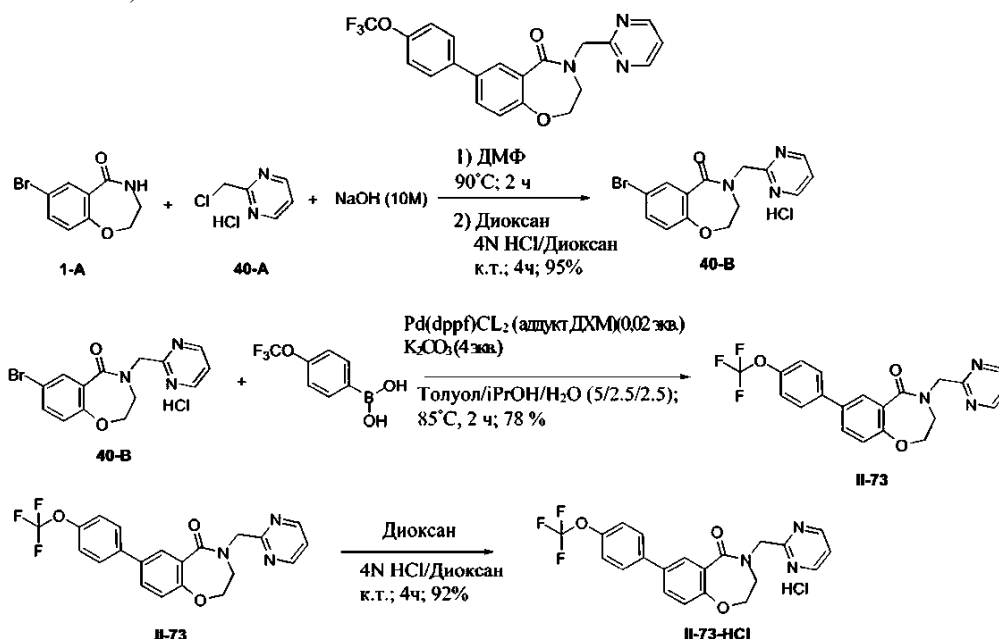
Соединение VI-3 синтезировали после кислотного гидролиза соединения VI-4 с муравьиной кислотой.

МС для $C_{20}H_{17}N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 348,13.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ : 11,56 (s, 1H), 8,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,42 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J=4,8-6,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (dd, $J=1,6-6,4$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,39 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,69 (t, $J=4,4$ Гц, 2H).

Пример 40.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-73)



К раствору соединения I-A (20 г, 0,083 моль, 1 экв.) и соединения 40-A (25 г, 0,15 моль, 1,8 экв.) в ДМФ (150 мл) медленно добавляли раствор NaOH (20 мл, 10М, 5 экв.) при комнатной температуре (слегка экзотермическая реакция) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси добавляли этилацетат (200 мл), и органический слой отделяли. Органические вещества промывали водой (20 мл), соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Осадок растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и добавляли к нему 4н. HCl в диоксане (50 мл) и конц. HCl (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, фильтровали осадок, промывали этилацетатом и высушивали. Полученное соединение 40-B (30 г) представляло собой светло-желтое твердое вещество.

К бромиду (15 г, 0,04 моль, 1 экв.), бороновой кислоте (12,5 г, 0,06 моль, 1,5 экв.) и карбонату калия (22 г, 0,16 моль, 4 экв.) в круглодонной колбе добавляли растворитель (150 мл, толуол/изопропан/вода : 2/1/1) и перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин. К вышеуказанному раствору добавляли палладиевый катализатор (1 г, 0,012 моль, 0,02 экв.) и нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, отделяли органический слой и фильтровали его через целитовую подушку и силикагель и концентрировали. Очищение на колонках с силикагелем с применением этилацетата/гексана в качестве элюента позволило получить соединение II-73 (13 г).

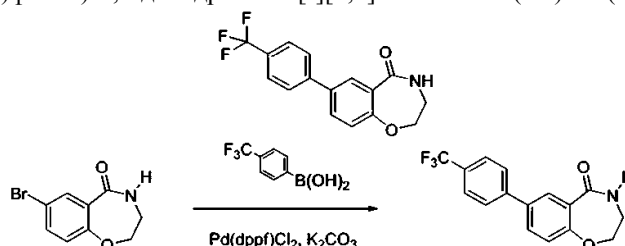
К раствору соединения II-73 (26 г) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 4н. HCl/диоксан (25 мл) и затем конц. HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель отгоняли, добавляли дихлорметан и отгоняли его, и к осадку добавляли этилацетат (150 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали осадок, промывали его этилацетатом, гексаном и высушивали в вакууме. Полученное соединение II-73-HCl (24,8 г) представляло собой белое твердое вещество.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 8,17 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,26 (d, 2H, $J=3,2$ Гц), 7,22 (t, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,10 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,10 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,77 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z: 416,1 (M+H).

Пример 41.

7-(4-(Трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-128)

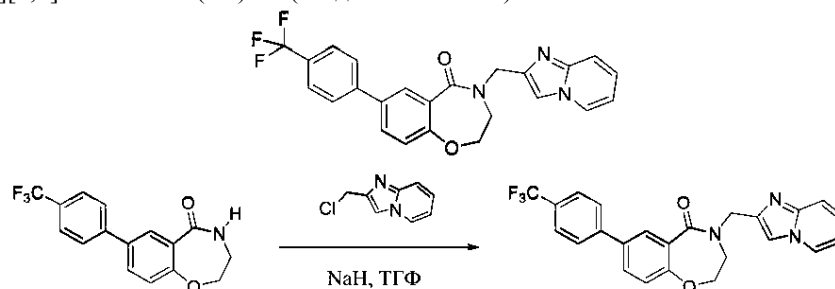


7-Бром-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (2,0 г), 4-трифторметоксифенилбороновую кислоту (2,2 г) и карбонат калия (2,0 г) объединяли в смеси толуола (20 мл), изопропанола (10 мл) и воды (10 мл), после чего полученную суспензию дегазировали азотом. Добавляли dppe-комплекс хлорида палладия (0,42 г) и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 85°C. После охлаждения водный слой удаляли, а органический слой 2-кратно разбавляли этилацетатом, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Проводили перекристаллизацию путем растворения в минимальном необходимом количестве дихлорметана и подавления избытком гексана, что приводило к образованию 7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она в виде твердого серого вещества (1,43 г).

^1H ЯМР: 8,42 (t, 1H); 8,12 (d, 1H), 7,86-7,76 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,37 (квartet, 2H).

Пример 42.

4-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-129)



7-(4-(Трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (50 мг) растворяли в сухом ТГФ и добавляли суспензию NaH (6 мг, 60% в масле) и сразу после 2-(хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридин (29 мг) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт выделяли с помощью этилацетата и буфера с pH 7, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Очистку производили на нормальной фазе (CH_2Cl_2 /10% EtOH в этилацетатном градиенте), после чего применяли обращенную фазу (ацетонитрил/ H_2O , 0,1% ТФУ). Полученное стекловидное твердое вещество растворяли в диоксане, 10-кратно разбавляли 0,1н. HCl и лиофилизировали, что приводило к образованию гидрохлоридной соли 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она в виде твердого белого вещества (42,2 мг).

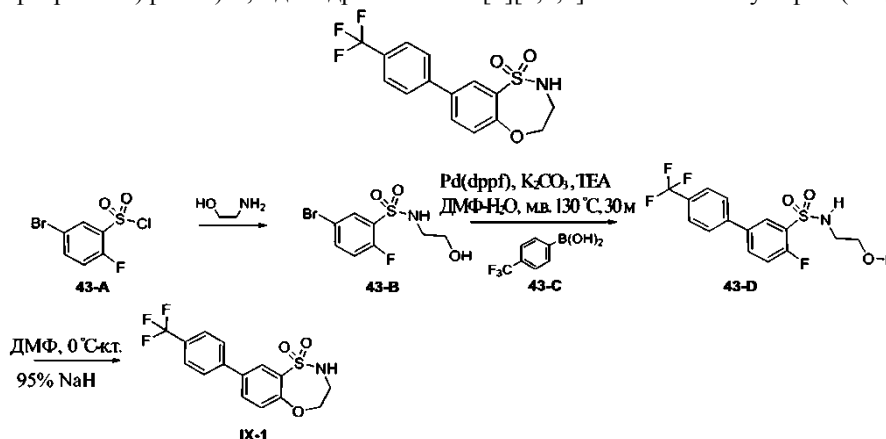
^1H ЯМР: 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,16 (s, 3H);

^{19}F ЯМР: -58,36 (s);

МС (ИЭР+): 391,0 (основной пик, $M+H^+$); 803,2 ($2M+Na^+$).

Пример 43.

8-(4-(Трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-1)



К охлажденному раствору (0°C) соединения 43-A (1,368 г, 5,0 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) по каплям добавляли 2-аминоэтанол (1,833 г, 30,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь оставляли на ночь для нагревания до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом, помещали в ЕА- H_2O (100-50 мл), перемещали в делительную воронку, водный слой экстрагировали ЕА (3×50 мл), комбинированную органическую фазу промывали 0,1н. HCl (2×100 мл), высушивали, концентрировали с получением соединения 43-B (1,355 г).

ЖХМС m/z : 226,0 ($M+H$), 228,0 ($M+H+2$), аналит. ВЭЖХ >98%.

Соединение использовали на следующей стадии напрямую без дальнейшей очистки.

К раствору соединения 43-B (920 мг, 3,11 ммоль) и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты и соединения 43-C (886 мг, 4,66 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли K_2CO_3 (1,932 г, 13,98 ммоль), триэтиламин

(1 мл) и H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин в атмосфере сухого N₂. Добавляли PdCl₂(dppf) (68 мг, 0,09 ммоль), и полученную смесь нагревали при 130°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе фирмы Biotage. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл), фильтровали через слой целита, промывали 20% ДМФ в EtOAc (60 мл), и комбинированный фильтрат концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли 1% MeOH в CH₂Cl₂ (10 мл), фильтровали и очищали концентрат при помощи хроматографа фирмы Yamazen, элюируя градиентом EtOAc в CH₂Cl₂ с получением требуемого продукта - соединения 43-D (823 мг, 2,26 ммоль, 73%).

ЖХМС m/z: 364,1 (M+H), аналит. ВЭЖХ >92% чистоты.

К охлажденному (0°C) раствору соединения 43-D (73 мг, 0,20 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) добавляли 95% NaNH (10 мг, 0,40 ммоль) 3 порциями, и полученную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили твердым NH₄Cl (159 мг, 3,0 ммоль), затем добавляли EtOAc-H₂O (30 мл и 10 мл) и переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), комбинированную органическую фазу высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенную смесь очищали при помощи хроматографа фирмы Yamazen, элюируя градиентом EtOAc в CH₂Cl (0% к 25%) с получением соединения IX-1 (34 мг, 0,10 ммоль, 50%).

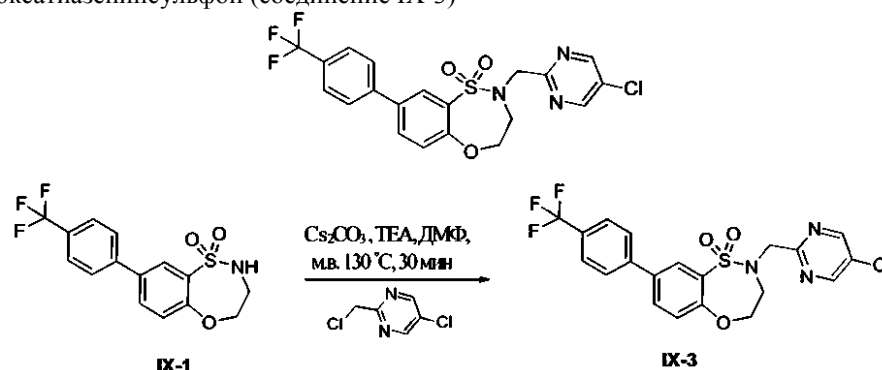
ЖХМС m/z: 344,0 (M+H), аналит. ВЭЖХ >96% чистоты.

¹H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 7,97 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,47 (m, 2H),

¹⁹F ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ -61,50 (s, 3F).

Пример 44.

2-((5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-3)



Смесь хлорметил-5-хлорпиримидина (82 мг, 0,50 ммоль), соединения IX-1 (17 мг, 0,05 ммоль), K₂CO₃ (169 мг, 1,22 ммоль), триэтиламина (0,5 мл), безводного ДМФ (3 мл) во флаконе для микроволнового реактора фирмы Biotage закрывали крышкой и подвергали микроволновому облучению в микроволновом реакторе фирмы Biotage при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, помещали в EtOAc (30 мл), фильтровали через подушку из силикагеля и концентрировали. Неочищенную смесь подвергали препаративной ВЭЖХ на аппарате фирмы Gilson, элюируя градиентом ACN в H₂O (5% к 95%) с получением соединения IX-3 (19 мг, 0,04 ммоль, 80%).

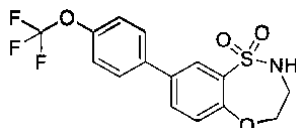
ЖХМС m/z: 470,0 (M+H), 472,0 (M+H+2), аналит. ВЭЖХ >98% чистоты.

¹H ЯМР (400 МГц; ацетон-d₆): δ 8,77 (s, 2H), 8,04 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,00 (m, 2H),

¹⁹F ЯМР (400 МГц; ацетон -d₆) -63,62 (s, 3F).

Пример 45.

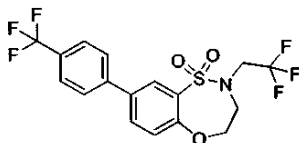
8-(4-(Трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-5)



Соединение IX-5 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ [m/z: 360,1, M+H].

Пример 46.

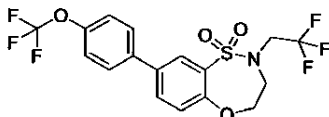
2-(2,2,2-Трифтопент-1-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-4)



Соединение IX-4 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ [m/z: 426,1, M+H].

Пример 47.

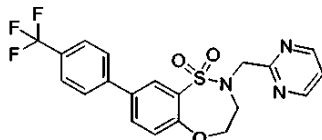
2-(2,2,2-Трифтопент-1-ил)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-7)



Соединение IX-7 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ.

Пример 48.

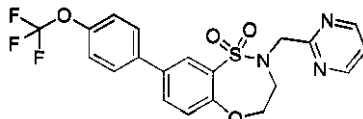
2-((Пиримидин-2-ил)метил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-2)



Соединение IX-2 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ [m/z: 436,1, M+H].

Пример 49.

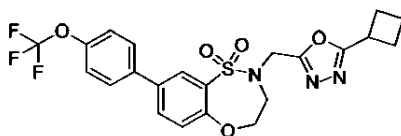
2-((Пиримидин-2-ил)метил)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-6)



Соединение IX-6 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ.

Пример 50.

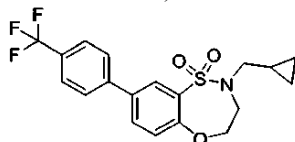
2-((5-Циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-8-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-8)



Соединение IX-8 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ.

Пример 51.

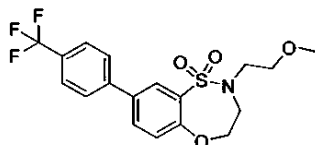
2-(Циклопропилметил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-9)



Соединение IX-9 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ.

Пример 52.

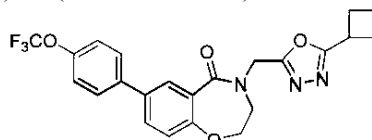
2-(2-Метоксиэт-1-ил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4,5]оксатиазепинсульфон (соединение IX-10)



Соединение IX-10 получали согласно примеру 44 с применением подходящих исходных веществ [m/z: 402,1, M+H].

Пример 53.

4-((5-Циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-4)



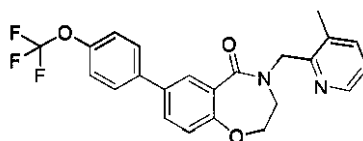
Соединение II-4 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,01 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,78 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,75-3,83 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,00-2,21 (m, 2H);

МС m/z: 460,1 (M+H).

Пример 54.

4-((3-Метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-75)



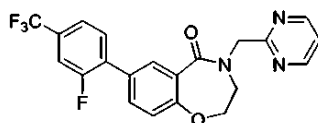
Соединение II-75 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,35 (d, 1H, J=4,8 Гц), 8,00 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,35 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,01 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,68 (t, 2H, J=5,2 Гц), 2,43 (s, 3H);

МС m/z: 429,1 (M+H).

Пример 55.

7-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-105)



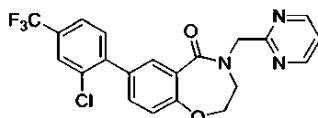
Соединение II-105 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,76 (d, 2H, J=4,8 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J=4,8 Гц), 7,18 (d, 1H, J=8,4 Гц), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, J=4,8 Гц), 3,86 (t, 2H, J=4,8 Гц);

МС m/z: 418,1 (M+H).

Пример 56.

7-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-110)



Соединение II-110 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

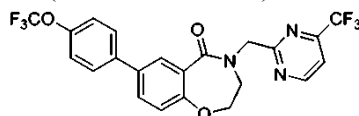
¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,76 (d, 2H, J=4,8 Гц), 7,88 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J=5,0 Гц), 7,17 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,07 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, J=4,8 Гц), 3,86 (t, 2H, J=4,8 Гц);

2H, J=4,8 Гц);

МС m/z: 434,0 (M+H).

Пример 57.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-113)



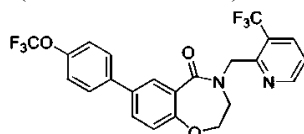
Соединение II-113 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 9,08 (d, 1H, J=5,2 Гц), 8,01 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J=9,2 Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,17 (d, 1H, J=8,4 Гц), 5,16 (s, 2H), 4,63 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,88 (t, 2H, J=4,8 Гц);

МС m/z: 484,1 (M+H).

Пример 58.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-126)



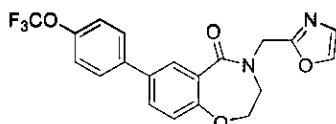
Соединение II-126 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,74 (d, 1H, J=5,2 Гц), 8,13 (d, 1H, J=7,6 Гц), 8,01 (d, 1H, J=6,4 Гц), 7,77 (dd, 1H, J=8,2, 2,2 Гц), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,48 (dd, 1H, J=7,4, 5,0 Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,18 (s, 2H), 4,57 (t, 2H, J=4,8 Гц), 3,81 (t, 2H, J=5,2 Гц);

МС m/z: 483,1 (M+H).

Пример 59.

4-(Оксазол-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-127)



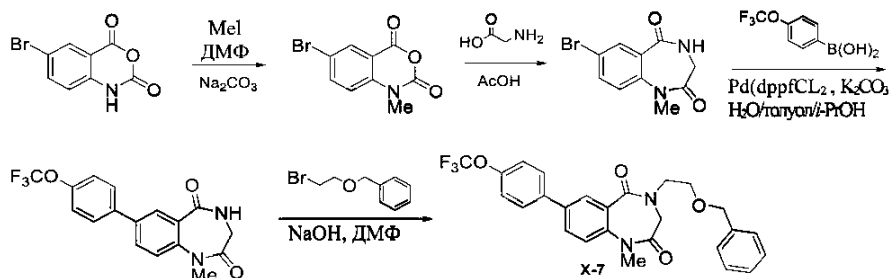
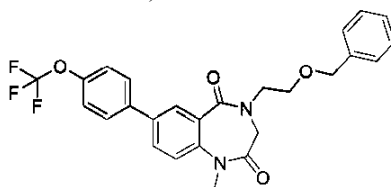
Соединение II-127 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,92 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=8,6, 2,2 Гц), 7,72 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,14-7,17 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,44 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,78 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 405,0 (M+H).

Пример 60.

4-(2-(Бензилокси)этил)-1-метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение X-7)



6-Бром-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион (5,0 г, 20,66 ммоль), йодметан (1,94 мл, d=2,28, 4,4 г, 31,0 ммоль, 1,5 экв.) и Na₂CO₃ (4,38 г, 41,3 ммоль, 2 экв.) помещали в круглодонную колбу. В колбу добавляли ДМФ (40 мл) при температуре воздуха. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем фильтровали через стеклянный фильтр. Полученный фильтрат разбавляли водой с образованием осадков. Осадки растворяли в EtOAc, и раствор высушивали над MgS(O)₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением. На этой стадии в связи с тем, что степень превращения составляла ~50%, к раствору неочищенного вещества в ДМФ добавляли K₂CO₃ (14,3 г, 103,3 ммоль, 5 экв.) и йодметан (2,58 мл, d=2,28, 41,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 30°C для завершения реакции и затем фильтровали через стеклянный фильтр. Полученный фильтрат разбавляли водой с образованием осадков. Образованные осадки фильтровали через стеклянный фильтр с получением требуемого продукта (6-бром-1-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион). Его применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

6-Бром-1-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион (5,29 г, 20,66 ммоль) и глицин (1,7 г, 22,73 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в AcOH (100 мл) в круглодонной колбе. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента. Очистка позволила получить требуемый продукт (7-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион, бесцветный порошок, 446,7 мг).

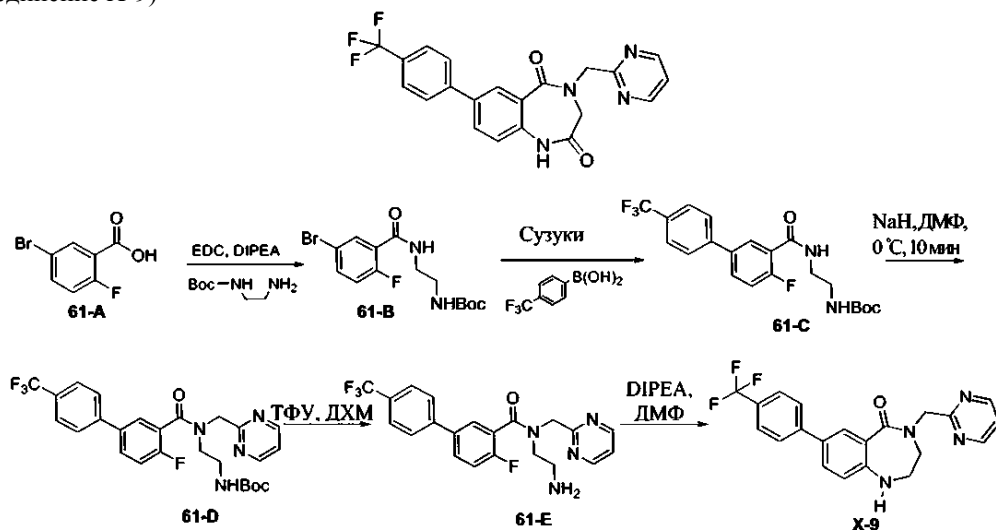
7-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]diazепин-2,5-дион (446,7 мг, 1,661 ммоль), 4-трифторметоксибороновую кислоту (445,0 мг, 2,159 ммоль, 1,3 экв.) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (120,0 мг, 0,166 ммоль, 10 мол.%) и K₂CO₃ (482,0 мг, 3,49 ммоль, 2,1 экв.) растворяли в смеси растворителей, H₂O/толуол/i-PrOH (2,5 мл: 5 мл: 2,5 мл), в круглодонной колбе вместимостью 10 мл в атмосфере азота. Смесь нагревали при 60°C в течение 64 ч. Смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента. Очистка позволила получить требуемый продукт (1-метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]diazепин-2,5-дион, 415,0 мг).

1-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]diazепин-2,5-дион (50,0 мг, 0,143 ммоль) и NaN (17 мг, 0,428 ммоль, 3,0 экв.) помещали в реакционный флакон фирмы Smith вместимостью 2-5 мл в атмосфере азота. Во флакон добавляли ДМФ (5 мл) и наблюдали выделение водорода. Затем при комнатной температуре добавляли ((2-бромэтокси)метил)бензол (45 мкл, 0,285 ммоль, d=0,135, 2 экв.). После перемешивания в течение 50 мин реакционную смесь гасили AcOH. Полученную смесь сразу подвергали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (4-(2-(бензилокси)этил)-1-метил-7-(4-(трифторметокси)-фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]diazепин-2,5-дион, 42,7 мг) в виде светло-желтой пленки.

ЖХМС (EI: 70 eV) 503 (M⁺+Na), 486 (M⁺+I).

Пример 61.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]diazепин-2,5-дион (соединение X-9)



Процедура получения 61-B.

К смеси соединения 61-A (4,380 г, 20,0 ммоль), N-Вос диамина (5,000 г, 31,2 ммоль) и EDC (5,600 г, 38,74 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (80 мл) по каплям добавляли основание Хунига (10 мл, 56,16 ммоль) при перемешивании. После завершения добавления реакционную смесь концентрировали под вакуумом, помещали в ЕА-H₂O (200-100 мл), перемещали в делительную воронку, водный слой экстрагировали ЕА (3×100 мл), комбинированную органическую фазу промывали 0,1н. HCl (2×100 мл), высушивали, кон-

центрировали, очищали при помощи хроматографии на хроматографе фирмы Yamazen, элюируя EtOAc/н-гексаном, с получением соединения 61-B (6,386 г, 17,67 ммоль, 88%).

ЖХМС m/z : 362,0 (M+H), анализ. ВЭЖХ >90%.

Его использовали на следующей стадии напрямую без дальнейшей очистки.

Процедура получения соединения 61-C.

При помощи стандартного сочетания Сузуки, описанного выше, с применением соединения 61-B (658 мг, 1,8 ммоль) в качестве исходного получали бледно-желтое твердое вещество 61-D (610 мг, 1,4 ммоль, 79%) с применением хроматографа фирмы Yamazen, элюируя EtOAc/н-гексаном.

ЖХМС m/z : 327,1 (M-т-Бутил), 876,3 (2M+Na).

Его использовали на следующей стадии напрямую без дальнейшей очистки.

Процедура получения соединений 61-D и 61-E.

К безводному раствору (30 мл) соединения С (213 мг, 0,500 ммоль) и хлорметилпиримидиновой соли HCl (248 мг, 1,50 ммоль) в ДМФ медленно добавляли 95% NaH (65 мг, 2,7 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли еще одну порцию 95% NaH (55 мг, 2,3 ммоль), перемешивали в течение 5 мин. Неочищенную смесь гасили 30% водным NH_4Cl (40 мл), экстрагировали EtOAc (3×100 мл), комбинированную органическую фазу промывали насыщенным NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали, концентрировали под вакуумом. Применяли обращенно-фазовую ВЭЖХ для получения твердого желтого вещества 61-D (75 мг, 0,14 ммоль, 29%).

ЖХМС m/z : 519,2 (M+H).

Его использовали на следующей стадии напрямую без дальнейшей очистки.

К раствору соединения 61-D (70 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл) и перемешивали в течение ночи. Затем концентрировали под вакуумом, с единственным пиком ЖХМС, с получением соединения 61-E.

m/z : 419,1 (M+H), анализ. ВЭЖХ >95 чистоты.

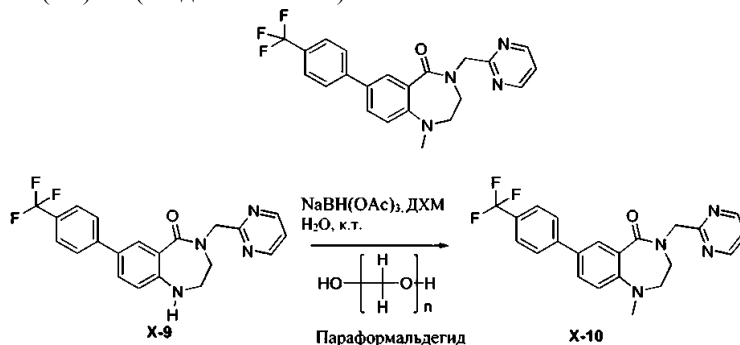
Процедура получения X-9.

К безводному раствору (15 мл) вышеуказанного соединения 61-E (54 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ добавляли основание Хунига (2 мл), помещали в сосуд для микроволнового реактора фирмы Biotage, закрывали крышкой и подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и подвергали препаративной ВЭЖХ в хроматографе фирмы Gilson, элюируя градиентом ACN в H_2O (5% к 95%), с получением X-9 (16 мг, 0,04 ммоль, 31%).

ЖХМС m/z : 399,1 (M+H), анализ. ВЭЖХ >98% чистоты.

Пример 62.

1-Метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5(2H)-он (соединение X-10)



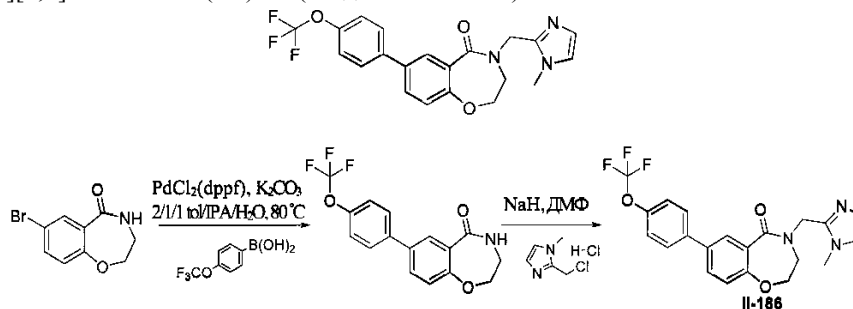
Процедура получения соединения X-10.

К безводному раствору (3 мл) соединения X-9 (14 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ добавляли параформальдегид (0,5 мл) и H_2O (1 мл), перемешивали в течение 5 мин и добавляли ТГФ (1 мл), чтобы способствовать растворимости. Спустя 5 мин добавляли боргидрид (63 мг, 0,31 ммоль), перемешивали в течение 30 мин до исчезновения исходного вещества при ЖХМС. Неочищенную смесь гасили 30% водным NH_4Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл), комбинированную органическую фазу промывали насыщенным NaHCO_3 (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали, концентрировали под вакуумом. Применяли обращенно-фазовую ВЭЖХ для получения твердого желтого вещества X-10 (6 мг, 0,015 ммоль, 42%).

ЖХМС m/z : 412,1 (M+H), анализ. ВЭЖХ >98%.

Пример 63.

4-((1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-186)



Соединение II-186 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ. Сочетание Сузуки проводили при стандартных условиях, описанных в других процедурах, с применением Pd(dppf)Cl_2 . Алкилирование амида осуществляли с применением гидрида натрия при помощи стандартной процедуры с получением конечных продуктов.

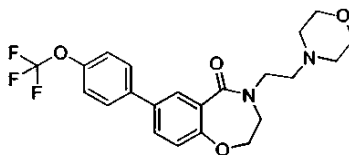
Масс $(\text{M}+\text{H})^+$ 418,1.

^1H ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6): δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 2H),

^{19}F ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6): δ -57,26 (s, 3F).

Пример 64.

4-(2-Морфолиноэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-188)

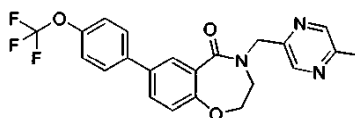


Соединение II-188 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс $(\text{M}+\text{H})^+$ 437,1.

Пример 65.

4-((5-Метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-172)



Соединение II-172 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

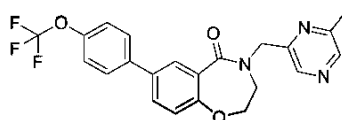
Масс $(\text{M}+\text{H})^+$ 430,1.

^1H ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6): δ 8,50 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,41 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,48 (s, 3H),

^{19}F ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6): δ -57,26 (s, 3F).

Пример 66.

4-((6-Метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-175)



Соединение II-175 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

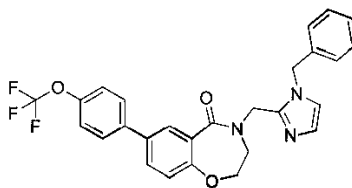
Масс $(\text{M}+\text{H})^+$ 430,1.

^1H ЯМР (400 МГц; CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,32 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,30 (s, 3H),

^{19}F ЯМР (400 МГц; CD_3OD): δ -56,96 (s, 3F).

Пример 67.

4-((1-Бензил-1Н-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-187)



Соединение II-187 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

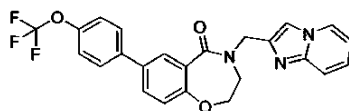
Масс (М+Н)⁺ 494,1.

¹Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 7,00 - 8,00 (m, 12H), 5,32 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,49 (m, 2H),

¹⁹F ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ -57,25 (s, 3F).

Пример 68.

4-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-189)



Соединение II-189 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

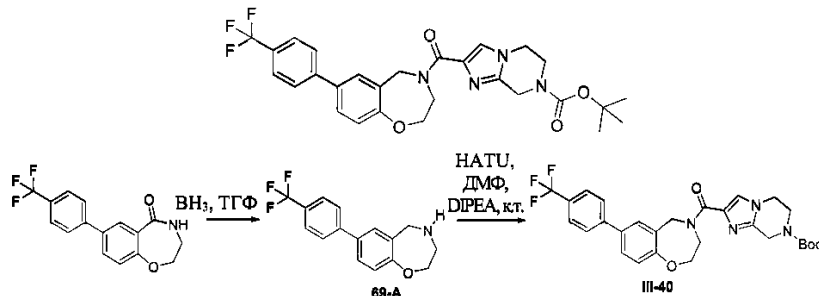
Масс (М+Н)⁺ 454,1.

¹Н ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 6,80-8,50 (m, 12H), 5,36 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,24 (m, 2H),

¹⁹F ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ -57,38 (s, 3F).

Пример 69.

трет-Бутил-2-(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-карбоксилат (соединение III-40)

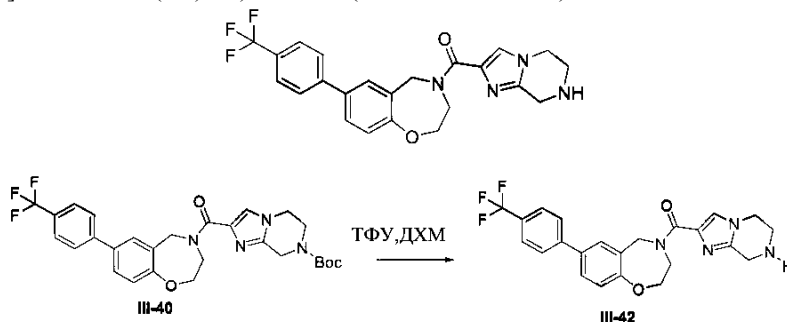


Декарбоксилирование амида осуществляли с применением 1 М ВН₃ в ТГФ в течение 1-5 дней, следуя стандартной процедуре, с получением амина 69-А. Затем с применением стандартной реакции конденсации с катализатором HATU получали соединение III-40.

Масс (М+Н)⁺ 543,2.

Пример 70.

(5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанол (соединение III-42)

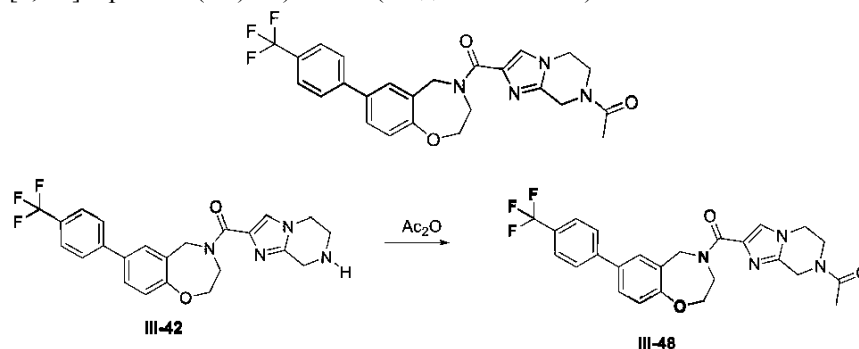


Снимали защиту с соединения III-40 при помощи ТФУ в дихлорметане, следуя стандартной процедуре, с получением соединения III-42.

Масс (М+Н)⁺ 443,1.

Пример 71.

1-(2-(7-(4-(Трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил)этанон (соединение III-48)

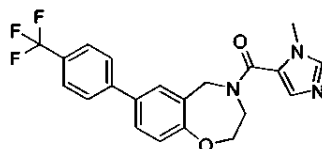


Стандартное ацилирование соединения III-42 с применением уксусного ангидрида при комнатной температуре позволило получить соединение III-48.

Масс (M+H)⁺ 485,1.

Пример 72.

(1-Метил-1Н-имидазол-5-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-32)

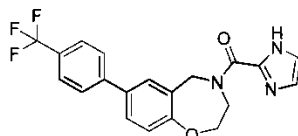


Соединение III-32 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 402,1.

Пример 73.

(1Н-Имидазол-2-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-33)

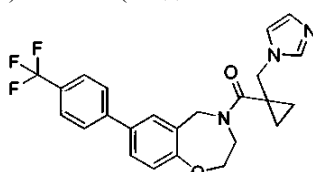


Соединение III-33 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 388,1.

Пример 74.

(1-((1Н-Имидазол-1-ил)метил)циклопропил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-34)

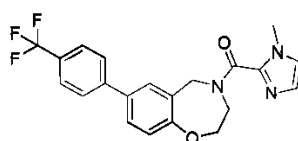


Соединение III-34 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 442,1.

Пример 75.

(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-37)

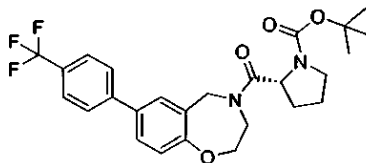


Соединение III-37 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 402,1.

Пример 76.

(R)-трет-Бутил-2-(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f]1,4]оксазепин-4-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение III-52)

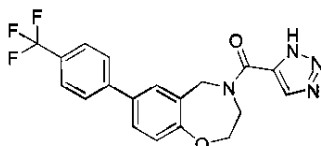


Соединение III-52 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 491,2.

Пример 77.

(1H-1,2,3-Триазол-5-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-49)

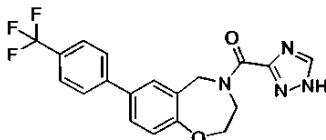


Соединение III-49 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 389,1.

Пример 78.

(1H-1,2,4-Триазол-3-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-50)

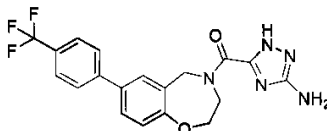


Соединение III-50 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 389.

Пример 79.

(3-Амино-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-51)

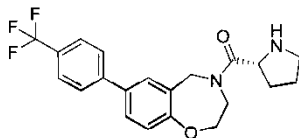


Соединение III-51 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 404,1.

Пример 80.

(R)-Пирролидин-2-ил(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-53)

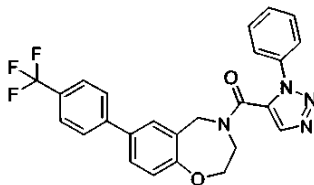


Соединение III-53 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 391,1.

Пример 81.

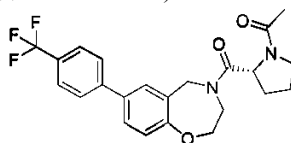
(1-Фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-54)



Соединение III-54 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Пример 82.

(R)-1-(2-(7-(4-(Трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4-карбонил)пирролидин-1-ил)этанон (соединение III-55)

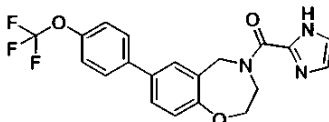


Соединение III-55 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 433,1.

Пример 83.

(1Н-Имидазол-2-ил)(7-(4-(трифторметокси)феиил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5Н)-ил)метанон (соединение III-56)

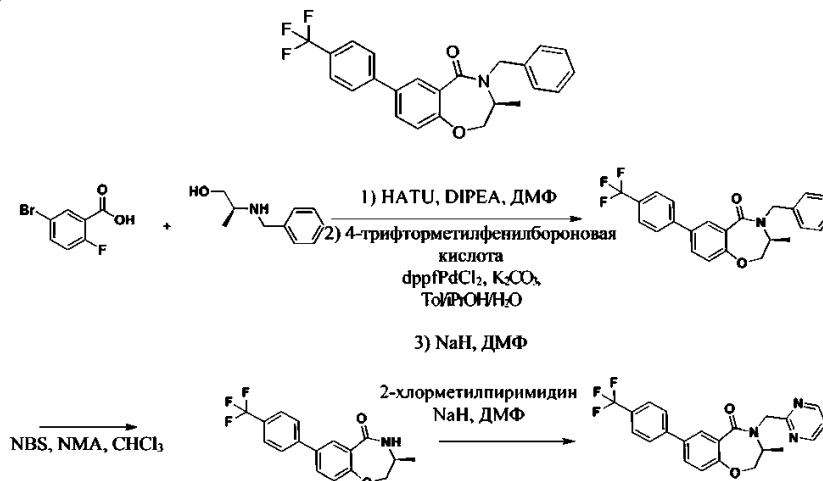


Соединение III-56 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 404,1.

Пример 84.

(S)-4-Бензил-3-метил-7-(4-(трифторметил)феиил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-132)



Раствор 5-бром-2-фторбензойной кислоты (1 ммоль), бензил (S)-валинола (1 ммоль), НАТУ (1 ммоль) и диизопропилэтиламина (3 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 1:1 раствор 1 М HCl и солевого раствора, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток помещали в смесь толуола, изопропанола и воды (1 мл каждого) и добавляли в колбу, содержащую 4-трифторметилфенилбороновую кислоту (3 ммоль), K₂CO₃ (3 ммоль) и dppePdCl₂ (40 мг), в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Органический слой отделяли и концентрировали перед проведением очистки при помощи флэш-хроматографии (rf=0,28 в 2:1 гексаны/этилацетат) с получением вязкого масла. Продукт растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли гидрид натрия (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

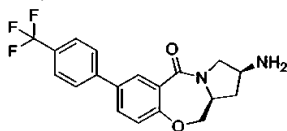
комнатной температуре в течение 40 мин и выливали в 1;1 раствор 1 М HCl и солевого раствора, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали и концентрировали перед проведением очистки при помощи флэш-хроматографии ($rf=0,59$ в 2:1 гексаны/этилацетат) с получением (S)-4-бензил-3-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она в виде масла.

К раствору вышеуказанного продукта в хлороформе добавляли NBS (2,5 экв.) и N-метилацетамид (10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл), и добавляли 1 М раствор NaOH (10 мл). Смесь тщательно перемешивали в течение 5 мин, затем органический слой отделяли, промывали соевым раствором и концентрировали. Флэш-хроматография ($rf=0,10$ в 2:1 гексаны/этилацетат) позволила получить дебензилированный продукт.

К раствору вышеуказанного продукта (20 мг) и 2-хлорметилпиримидиновой соли HCl (30 мг) в ДМФ добавляли гидрид натрия (40 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1 М HCl и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением ТФУ соли (S)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она в виде белого порошка.

Пример 85.

(2S,11aS)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-51)



Соединение II-51 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

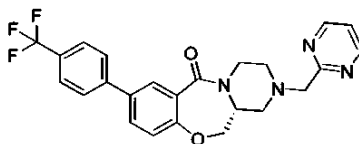
$C_{19}H_{17}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 363,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,34 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,20 (br, 3H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,80 (m, 1H),

^{19}F ЯМР (ДМСО): δ -61,4 (s, 3F).

Пример 86.

(R)-2-(Пиримидин-2-илметил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (соединение II-8)

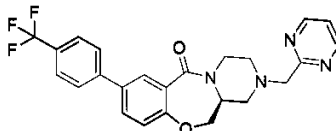


Соединение II-8 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \times 2-TФУ$. 455,1 (M+1).

Пример 87.

(S)-2-(Пиримидин-2-илметил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (соединение II-9)

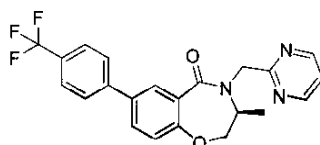


Соединение II-9 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \times 2-TФУ$. 455,1 (M+1).

Пример 88.

(S)-3-Метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-12)



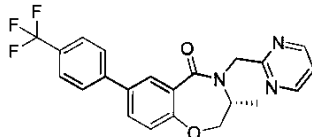
Соединение II-12 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TФУ$. 414,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,77 (d, J=5,2 Гц, 2H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (J=17,0 Гц, 1H), 4,79 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), ^{19}F ЯМР (ДМСО): δ -61,37 (s, 3F).

Пример 89.

(R)-3-Метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-13)



Соединение II-13 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

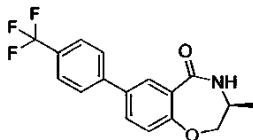
$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TФУ$. 414,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,77 (d, J=5,2 Гц, 2H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,40 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (J=17,0 Гц, 1H), 4,79 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H),

^{19}F ЯМР (ДМСО): δ -61,37 (s, 3F).

Пример 90.

(S)-3-Метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-18)



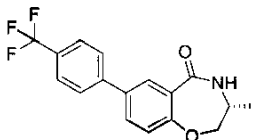
Соединение II-18 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{17}H_{14}F_3NO_2$. 322,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,41 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,68 (br, 1H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 91.

(R)-3-Метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-19)



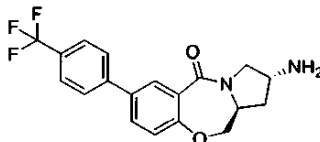
Соединение II-19 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{17}H_{14}F_3NO_2$. 322,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,41 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (m, 5H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,68 (br, 1H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 92.

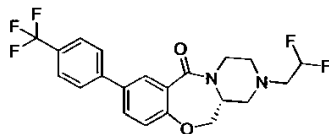
(2R,11aS)-2-Амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-21)



Соединение II-21 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ. $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 363,1 (M+1).

Пример 93.

(R)-2-(2,2-Дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-22)



Соединение II-22 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

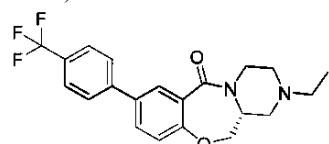
$C_{21}H_{19}F_5N_2O_2 \times TФУ$. 427,1 (M+1),

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,22 (tm, $J=55,6$ Гц, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 6H),

^{19}F ЯМР (ДМСО): δ -61,4 (s, 3F), -119,4 (dt, 55,6, 16,2 Гц, 2F).

Пример 94.

(R)-2-Этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-23)

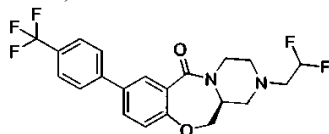


Соединение II-23 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{21}H_{21}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 391,1 (M+1).

Пример 95.

(S)-2-(2,2-Дифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-24)



Соединение II-24 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

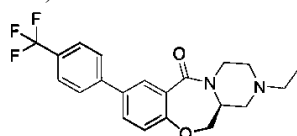
$C_{21}H_{19}F_5N_2O_2 \times TФУ$. 427,1 (M+1).

^1H ЯМР (ДМСО): δ 8,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,22 (tm, $J=55,6$ Гц, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 6H),

^{14}F ЯМР (ДМСО): δ -61,4 (s, 3F), -119,4 (dt, 55,6, 16,2 Гц, 2F).

Пример 96.

(S)-2-Этил-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-25)

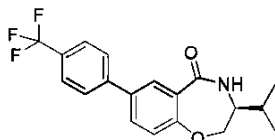


Соединение II-25 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{21}H_{21}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 391,1 (M+1).

Пример 97.

(S)-3-Изопропил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-77)

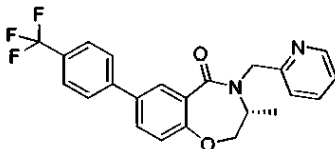


Соединение II-77 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{19}H_{18}F_3NO_2$. 350,1 (M+1).

Пример 98.

(R)-3-Метил-4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-80)

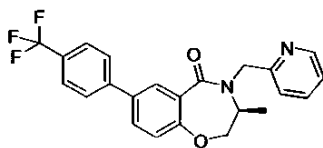


Соединение II-80 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 413,1 (M+1).

Пример 99.

(S)-3-Метил-4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-81)

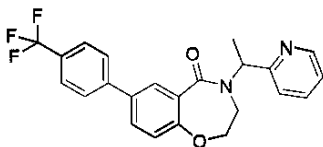


Соединение II-81 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{23}H_{19}F_3N_2O_2 \times TФУ$. 413,1 (M+1).

Пример 100.

4-(1-(Пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-82)

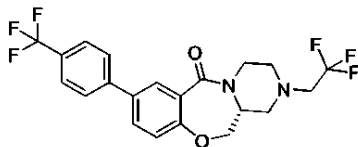


Соединение II-82 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2 \times TФУ$. 414,1 (M+1).

Пример 101.

(R)-2-(2,2,2-Трифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (соединение II-83)

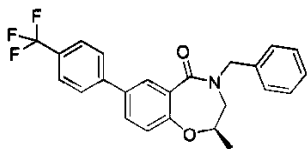


Соединение II-83 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{21}H_{18}F_6N_2O_2 \times TФУ$. 445,1 (M+1).

Пример 102.

(R)-4-Бензил-2-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-85)

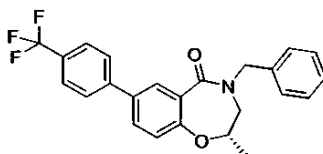


Соединение II-85 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

Пример 103.

(S)-4-Бензил-2-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-86)

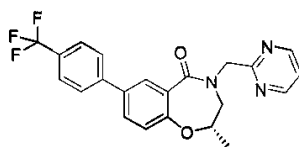


Соединение II-86 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{24}H_{20}F_3NO_2$. 412,1 (M+1).

Пример 104.

(S)-2-Метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-101)

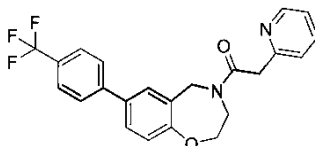


Соединение II-101 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$. 414,1 (M+1).

Пример 105.

2-(Пиридин-2-ил)-1-(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этанон (соединение III-29)

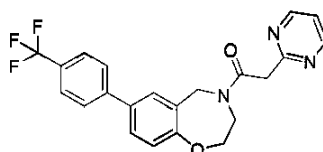


Соединение III-29 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{23}H_{19}F_3N_2O_2$. 413,1 (M+1).

Пример 106.

2-(Пиримидин-2-ил)-1-(7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этанон (соединение III-30)

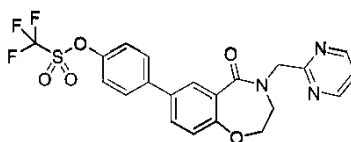


Соединение III-30 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$. 414,1 (M+1).

Пример 107.

4-(5-Лксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил трифторметансульфонат (соединение II-171)

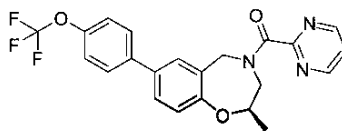


Соединение II-171 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S$. 480,1 (M+1).

Пример 108.

(R)-(2-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)(пиримидин-2-ил)метанон (соединение III-38)

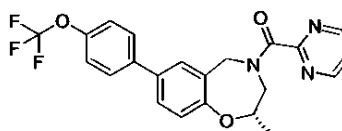


Соединение III-38 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$. 430,1 (M+1).

Пример 109.

(S)-(2-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)(пиримидин-2-ил)метанон (соединение III-39)

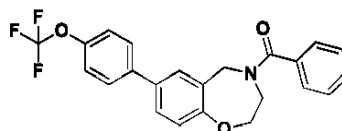


Соединение III-39 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$. 430,1 (M+1).

Пример 110.

Фенил(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-4)

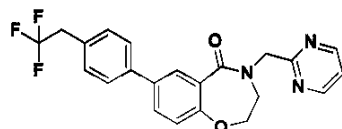


Соединение III-4 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{23}H_{18}F_3NO_3$ вычислен как (M+H)⁺ 414,1.

Пример 111.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-150)

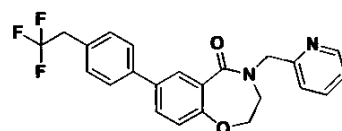


Соединение II-150 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{23}H_{18}F_3NO_3$ вычислен как (M+H)⁺ 414,2.

Пример 112.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-151)



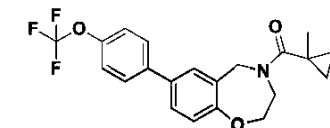
Соединение II-151 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{23}H_{19}F_3N_2O_2$ вычислен как (M+H)⁺ 413,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,54 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H).

Пример 113.

(1-Метилциклопропил)(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-10)

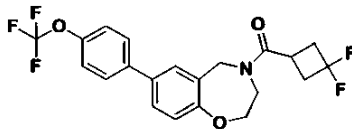


Соединение III-10 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{20}F_3NO_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 392,0.

Пример 114.

(3,3-Дифторциклобутил)(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-11)

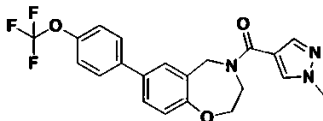


Соединение III-11 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{18}F_5NO_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 428,1.

Пример 115.

(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-12)



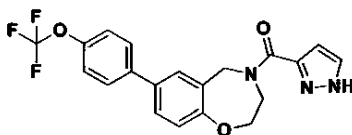
Соединение III-12 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 418,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,03 (s, 1H), 7,73-7,41 (m, 7H), 7,03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Пример 116.

(1Н-Пиразол-3-ил)(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-15)

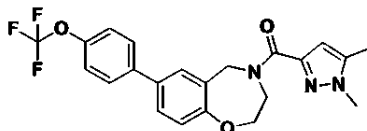


Соединение III-15 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{20}H_{16}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 404,1.

Пример 117.

(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-ил)(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-58)

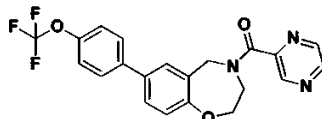


Соединение III-58 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{22}H_{20}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 432,1.

Пример 118.

Пиразин-2-ил(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-23)

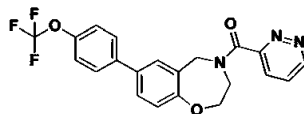


Соединение III-23 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 416,1.

Пример 119.

Пиридазин-3-ил(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-24)

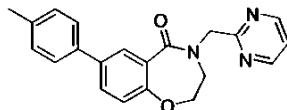


Соединение III-24 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{16}H_{14}F_3NO_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 310,1, МС для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 416,1.

Пример 120.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-п-толуол-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-87)



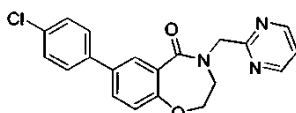
Соединение II-87 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{19}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 346,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Пример 121.

7-(4-Хлорфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-88)



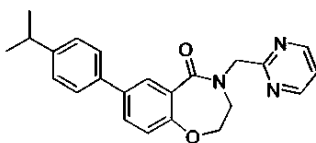
Соединение II-88 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{20}H_{16}N_3O_2Cl$ вычислен как $(M+H)^+$ 366,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H).

Пример 122.

7-(4-Изопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-89)



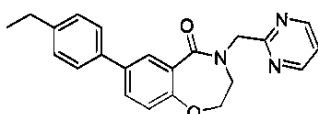
Соединение II-89 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{23}H_{23}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 374,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,22 (d, $J=7,2$ Гц, 6H).

Пример 123.

7-(4-Этилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-91)



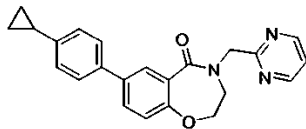
Соединение II-91 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{22}H_{21}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 360,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,91 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,64 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,20 (d, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 124.

7-(4-Циклопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-92)



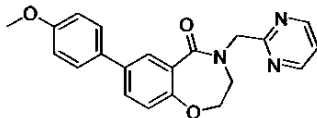
Соединение II-92 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 372,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H).

Пример 125.

7-(4-Метоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-94)



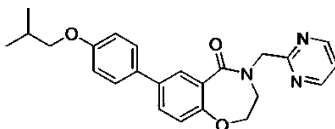
Соединение II-94 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 362,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,78 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 2H).

Пример 126.

7-(4-Изобутоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-97)



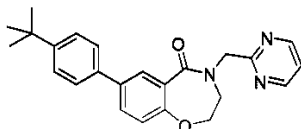
Соединение II-97 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 404,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,78 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 0,97 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример 127.

7-(4-трет-Бутилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-98)



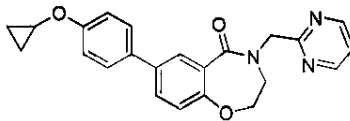
Соединение II-98 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислен как $(\text{M}+\text{H})^+$ 404,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,78 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,91 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 1,29 (s, 9H).

Пример 128.

7-(4-Циклопропоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-102)



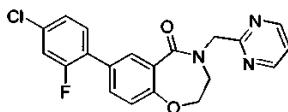
Соединение II-102 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{23}H_{21}N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 388,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,78 (с, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,11 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H).

Пример 129.

7-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-117)



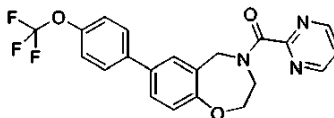
Соединение II-117 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{20}H_{15}N_3O_2FCl$ вычислен как $(M+H)^+$ 384,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H).

Пример 130.

Пиримидин-2-ил(7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метанон (соединение III-1)



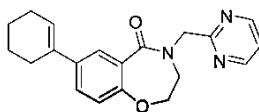
К раствору 7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (660 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли 1,0 М борана в ТГФ (6,0 мл, 6,0 ммоль), и смесь нагревали при 70°C. Спустя 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли метанол (22 мл) и 6,0 М HCl (22 мл), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, фильтровали полученные твердые вещества и промывали эфиром, после чего высушивали с получением 7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина в виде соли HCl. К вышеуказанному соединению (100 мг, 0,29 ммоль), пиримидин-2-карбоксикислоте (47 мг, 0,38 ммоль), НАТУ (143 мг, 0,38 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли NMM (0,1 мл, 0,86 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали $NaHCO_3$, соевым раствором и высушивали над $(MgSO_4)$. Смесь фильтровали, концентрировали и подвергали хроматографии (SiO_2 , 50% EtOAc/ДХМ) с получением соединения, указанного в названии.

МС для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 415,9.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): смесь ротомеров (~2:1): ^1H ЯМР ($DMCO$) преобладающего ротомера: δ 8,86 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,69-7,54 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,25-4,03 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 2H).

Пример 131.

7-Циклогексенил-4-(пиримидин-2-илмети.п)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение V-3)

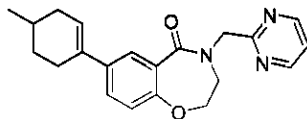


Соединение V-3 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{20}H_{21}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 336,1.

Пример 132.

7-(4-Метилциклогекс-1-енил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение V-5)



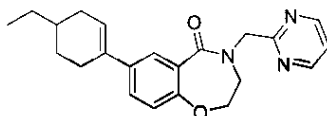
Соединение V-5 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{21}H_{23}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 350,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,76 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 4H), 1,81-1,66 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 1H).

Пример 133.

7-(4-Этилциклогекс-1-енил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение V-6)



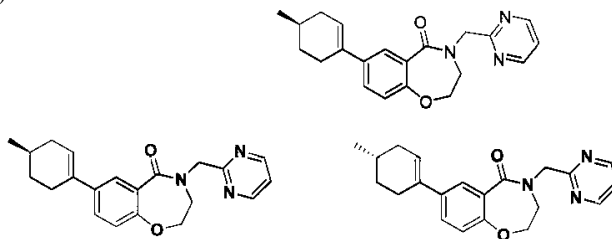
Соединение V-6 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС для $C_{22}H_{25}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 364,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 3H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 4H), 0,91-0,88 (m, 3H).

Пример 134.

(R)-7-(4-Метилциклогекс-1-енил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение V-8)

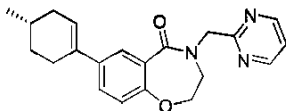


Рацемический 7-(4-метилциклогекс-1-енил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ с получением чистых энантиомеров соединения V-8 и соединения V-9.

R-энантиомер: МС для $C_{21}H_{23}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 350,1.

Пример 135.

(S)-7-(4-Метилциклогекс-1-енил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение V-9)

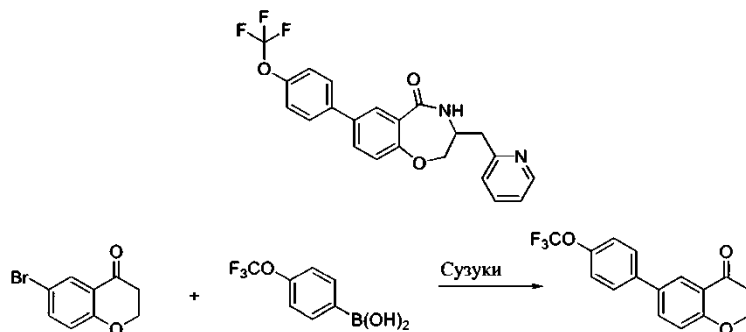


Соединение V-9 получали согласно вышеприведенному примеру.

S-энантиомер: МС для $C_{21}H_{23}N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 350,1.

Пример 136.

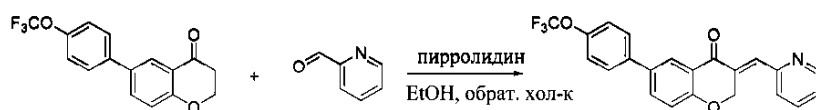
3-(Пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-142)



Синтез 6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она.

См. предыдущие условия реакции сочетания Сузуки.

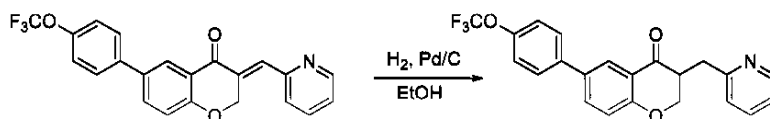
m/z: 309,0.



Синтез 3-(пиридин-2-илметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она.

Раствор 400 мг 6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она (1,3 ммоль, 1,0 экв.), 150 мкл 2-пиридинкарбоксальдегида (1,6 ммоль, 1,2 экв.) и 130 мкл пирролидина (1,6 ммоль, 1,2 экв.) в 10 мл этанола нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя ЕА:Гекс. Собирали 160 мг твердого желтого вещества.

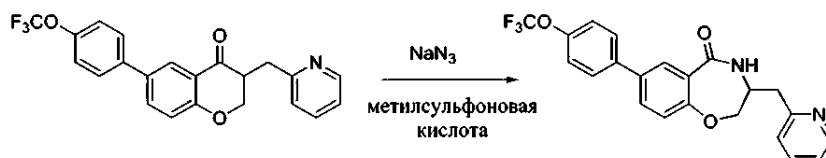
m/z: 398,0.



Синтез 3-(пиридин-2-илметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она.

Раствор 150 мг 3-(пиридин-2-илметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она (0,38 ммоль) в 20 мл EtOH с катализатором Pd/C перемешивали в атмосфере водорода под давлением 1 атм. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Фильтрат очищали на колонке с силикагелем, элюируя ЕА:Гекс. Собирали 85 мг грязно-белого твердого вещества.

m/z: 400.



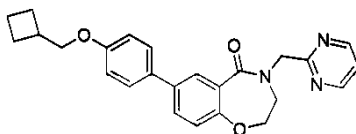
Синтез 3-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она.

К раствору 72 мг 3-(пиридин-2-илметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)хроман-4-она (0,18 ммоль) в 1 мл метилсульфоновой кислоты добавляли 35 мг азид натрия (0,54 ммоль). Спустя 1 ч реакцию смесь разбавляли 5 мл воды и нейтрализовали, добавляя 1н. раствор NaOH. Осадок отфильтровывали с получением 65 мг продукта в виде грязно-белого порошка.

m/z: 415,0.

Пример 137.

7-(4-(Циклобутилметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-144)



Соединение II-144 получали согласно примеру 25 с применением 2-(4-(циклобутилметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

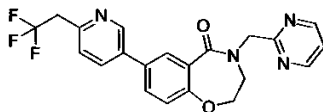
МС для $C_{25}H_{25}N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 416,22.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,78 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4-8,4$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,97 (s, 2H),

4,48 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,97 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,74 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 4H).

Пример 138.

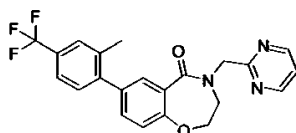
4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(6-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-24)



Соединение VI-24 получали согласно примеру 25 с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)пиридина.

Пример 139.

7-(2-Метил-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-145)

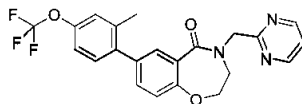


Соединение II-145 получали согласно примеру 25 с применением 2-метил-4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты.

МС для $C_{22}H_{18}F_3N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 414,32.

Пример 140.

7-(2-Метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-146)



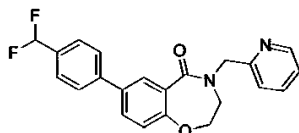
Соединение II-146 получали согласно примеру 25 с применением 2-метил-4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты.

МС для $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 430,19.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,77 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=2,4-8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,78 (t, J=4,4 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H).

Пример 141.

7-(4-(Жифторметил)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-157)



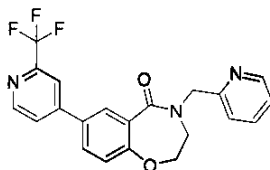
Соединение II-157 получали согласно примеру 25 с применением 4-(дифторметил)фенилбороновой кислоты.

МС для $C_{22}H_{18}F_2N_2O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 381,20.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (t, J=55,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

Пример 142.

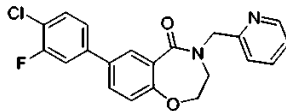
4-(Пиридин-2-илметил)-7-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-25)



Соединение VI-25 получали согласно примеру 25 с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

Пример 143.

7-(4-Хлор-3-фторфенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-158)



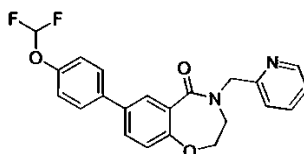
Соединение II-158 получали согласно примеру 25 с применением 4-хлор-3-фторфенилбороновой кислоты.

МС для $C_{21}H_{16}ClFN_2O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 383,17.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,60 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,4-8,4$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=2,0-10,8$ Гц, 1H), 7,61-7,47 (m, 4H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,36 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,69 (t, $J=4,8$ Гц, 2H).

Пример 144.

7-(4-(Дифторметокси)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-159)

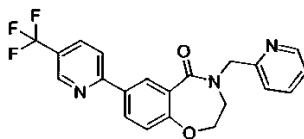


Соединение II-159 получали согласно примеру 25 с применением 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

МС для $C_{22}H_{18}F_2N_2O_3$ вычислен как $(M+H)^+$ 397,22.

Пример 145.

4-(Пиридин-2-илметил)-7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-26)

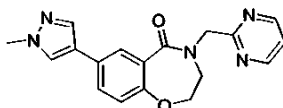


Соединение VI-26 получали согласно примеру 25 с применением 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина.

МС для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 400,21.

Пример 146.

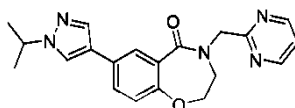
7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-27)



Соединение VI-27 получали согласно примеру 25 с применением 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

Пример 147.

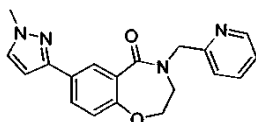
7-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-28)



Соединение VI-28 получали согласно примеру 25 с применением 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

Пример 148.

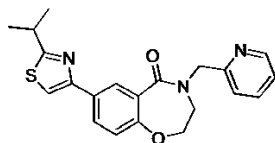
7-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-29)



Соединение VI-29 получали согласно примеру 25 с применением 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

Пример 149.

7-(2-Изопропилтиазол-4-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-30)



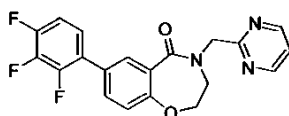
Соединение VI-30 получали согласно примеру 25 с применением 2-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола.

МС для $C_{21}H_{21}N_3O_2S$ вычислен как $(M+H)^+$ 380,20.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,53 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=2,0-8,8$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,36 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,66 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 150.

4-(Пиридин-2-илметил)-7-(2,3,4-трифторфенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-162)

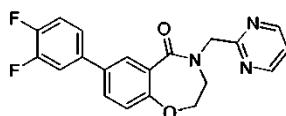


Соединение II-162 получали согласно примеру 25 с применением 2,3,4-трифторфенилбороновой кислоты.

МС как $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 386,14.

Пример 151.

7-(3,4-Дифторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-163)

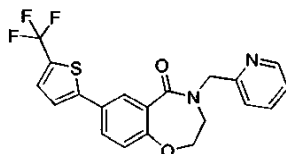


Соединение II-163 получали согласно примеру 25 с применением 3,4-дифторфенилбороновой кислоты.

МС для $C_{20}H_{15}F_2N_3O_2$ вычислен как $(M+H)^+$ 368,15.

Пример 152.

4-(Пиридин-2-илметил)-7-(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-31)



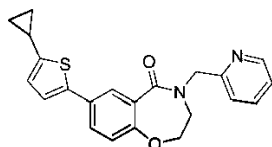
Соединение VI-31 получали согласно примеру 29 с применением 2-бром-5-(трифторметил)тиофена.

МС для $C_{20}H_{15}F_3N_3O_2S$ вычислен как $(M+H)^+$ 405,16.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,53 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,70 (t, $J=4,8$ Гц, 2H).

Пример 153.

7-(5-Циклопропилтиофен-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-32)



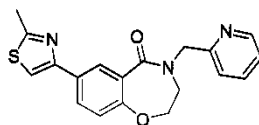
Соединение VI-32 получали согласно примеру 29 с применением 2-бром-5-циклопропилтиофена.

МС для $C_{22}H_{20}N_3O_2S$ вычислен как $(M+H)^+$ 377,18.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,53 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,68 (dd, $J=2,4-8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,34 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,66 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,02-0,97 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H).

Пример 154.

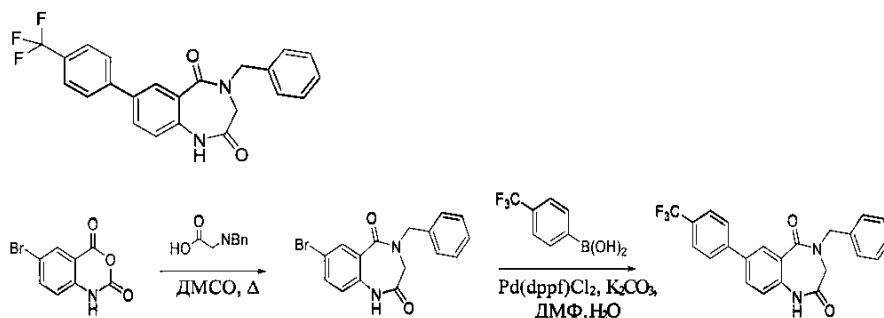
7-(2-Метилтиазол-4-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-33)



Соединение VI-33 получали согласно примеру 29 с применением 4-бром-2-метилтиазола.

Пример 155.

4-Бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение X-8)



Смесь 5-бромизатинный ангидрид (1 г, 4,13 ммоль), N-бензилглицина (0,628 г, 4,13 ммоль) и ДМСО (3 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 200°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой, отфильтровывали осадок, промывали водой и высушивали с получением 4-бензил-7-бром-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-диона (1,4 г, 98%) в виде грязно-белого порошка.

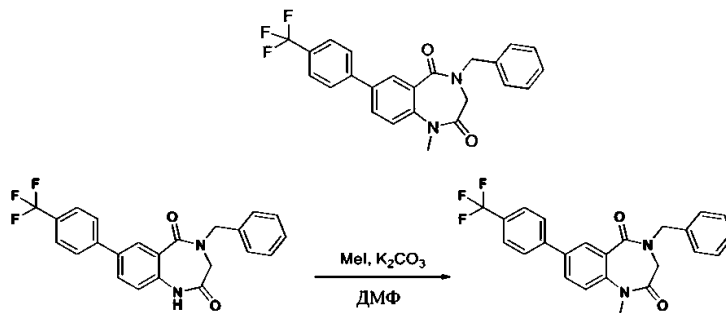
4-Бензил-7-бром-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (1,4 г, 4,05 ммоль) объединяли с 4-(трифторметил)фенилбороновой кислотой (0,77 г, 4,05 ммоль), карбонатом калия (1 г) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (148 мг, 0,202 ммоль) в 5 мл ДМФ. Добавляли воду (3 мл) и нагревали смесь в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь элюировали этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и выпаривали. После очистки при помощи хроматографии на силикагеле (20-100% этилацетата в гексане) и последующей перекристаллизации получали 4-бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (1,25 г, 75%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (ДМСО) : δ 10,61 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 3H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,92 (s, 2H),

МС: 411 (M⁺),

Пример 156.

4-Бензил-1-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение X-11)



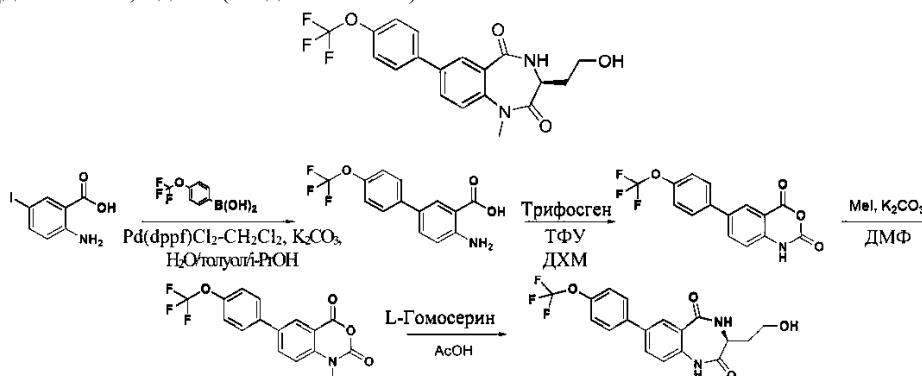
4-Бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (9,80 мг, 0,024 ммоль) и K₂CO₃ (10 мг, 0,072 ммоль, 3,0 экв.) помещали в реакционный флакон фирмы Smith вместимостью 0,5-2 мл в атмосфере азота. Во флакон добавляли ДМФ (0,5 мл) и йодметан (2,25 мкл, 0,036 ммоль, d=2,28 г/см³, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После нагревания с перемешиванием при 60°C в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную неочищенную смесь разбавляли ацетонитрилом (1 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (4-бензил-1-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион, 1,8 мг) в виде желтой пленки.

¹H ЯМР (400 МГц; CD₃CN): δ 8,16 (d, 1H, J=2 Гц), 7,93 (dd, 1H, J=8,4 Гц, 2 Гц), 7,92 (d, 2H, J=7,8 Гц), 7,82 (d, 2H, J=7,8 Гц), 7,47 (d, 1H, J=8,4 Гц), 4,98 (d, 1H, J=15 Гц), 4,73 (d, 1H, J=15 Гц), 4,10 (d, 1H, J=15 Гц), 3,70 (d, 1H, J=15 Гц), 3,37 (s, 3H),

^{19}F -ЯМР (400 МГц; CD_3CN): δ -63,96 (s, 3F),
ЖХМС (EI: 70 eV) 447,1 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 425,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 157.

(S)-3-(2-Гидроксиэтил)-1-метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение X-1)



2-Амино-5-йодбензойную кислоту (1,327 г, 5,05 ммоль), 4-трифторметоксибороновую кислоту (1,455 г, 7,07 ммоль, 1,4 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (183,0 мг, 0,252 ммоль, 5 мол.%) и K_2CO_3 (1,604 г, 11,61 ммоль, 2,3 экв.) растворяли в смеси H_2O /толуол/*i*-PrOH (2,5 мл: 5 мл: 2,5 мл) в реакционном флаконе фирмы Smith вместимостью 10 мл, оборудованном мешалкой, в атмосфере азота. Смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После водной экстракции и удаления летучих растворителей под вакуумом, смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc /гексан в качестве элюента. Очистка позволила получить требуемый продукт (4-амино-4'-(трифторметокси)бифенил-3-карбоновую кислоту, 462,0 мг) в виде бесцветного порошка.

К суспензии 4-амино-4'-(трифторметокси)бифенил-3-карбоновой кислоты (462,0 мг, 1,554 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) в круглодонной колбе добавляли триэтиламин (210 мкл, 1,492 ммоль, $d=0,726 \text{ г/см}^3$, 0,96 экв.). В колбу помещали азот, охлаждали до 0°C и добавляли раствор трифосгена (148,0 мг, 0,497 ммоль, 0,32 экв.) в 2 мл ДХМ и затем раствор N,N -диметил-4-аминопиридина (30 мг, 0,246 ммоль, 25 мол.%) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 2 ч, затем гасили небольшой порцией 1н. HCl . Реакционную смесь с получившимся осадком фильтровали через одноразовую фильтровальную воронку и высушивали на воздухе с получением требуемого продукта (6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, 348,6 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

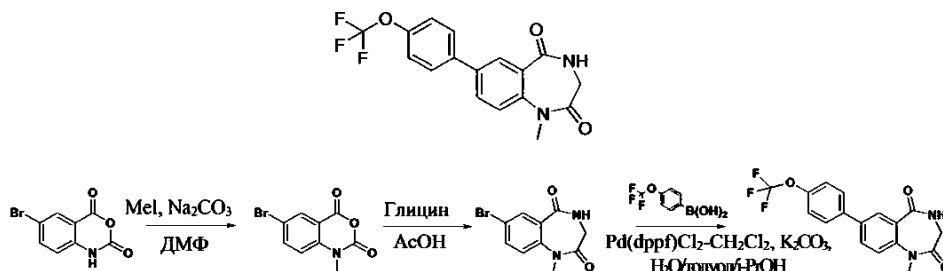
6-(4-(Трифторметокси)фенил)-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион (348,6 мг, 1,077 ммоль) и K_2CO_3 (228 мг, 2,153 ммоль, 2 экв.) помещали в реакционный флакон фирмы Smith вместимостью 0,5-2 мл. Во флакон добавляли ДМФ (3 мл) и йодметан (101 мкл, $d=2,28$, 1,615 ммоль, 1,5 экв.) при температуре воздуха. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем фильтровали через одноразовую фильтровальную воронку. Полученный фильтрат разбавляли водой с образованием осадков, которые собирали на одноразовую фильтровальную воронку и оставляли для высушивания на воздухе с получением требуемого продукта (1-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, 357,2 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

1-Метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион (60 мг, 0,178 ммоль) и L-гомосерин (23,3 мг, 0,196 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в реакционный флакон фирмы Smith вместимостью 0,5-2 мл, содержащий 0,75 мл ледяной уксусной кислоты, при перемешивании магнитной мешалкой. Затем реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. Избыток уксусной кислоты удаляли под вакуумом, осадок растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением после удаления растворителя соединения, указанного в названии (7,6 мг), в виде прозрачной желтой пленки.

ЖХМС (EI: 70 eV) 459,1 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 437,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 158.

1-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение Х-2)



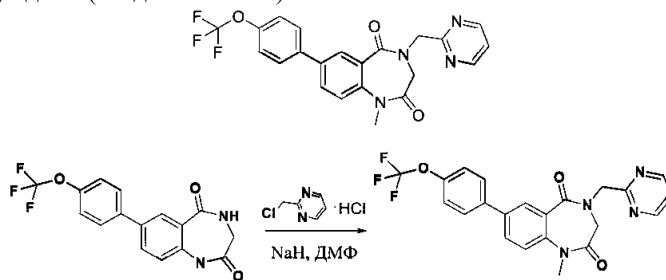
6-Бром-1Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (5,0 г, 20,66 ммоль), йодметан (1,94 мл, $d=2,28$, 4,4 г, 31,0 ммоль, 1,5 экв.) и Na_2CO_3 (4,38 г, 41,3 ммоль, 2 экв.) помещали в круглодонную колбу. В колбу добавляли ДМФ (40 мл) при температуре воздуха. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем фильтровали через стеклянный фильтр. Полученный фильтрат разбавляли водой с образованием осадков. Осадки растворяли в EtOAc и раствор высушивали над $\text{MgS}(\text{O})_4$. Растворитель удаляли под пониженным давлением. На данной стадии, в связи с тем, что степень превращения составляла ~50%, к раствору неочищенного вещества в ДМФ добавляли K_2CO_3 (14,3 г, 103,3 ммоль, 5 экв.) и йодметан (2,58 мл, $d=2,28$, 41,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 30°C для завершения реакции и затем фильтровали через стеклянный фильтр. Полученный фильтрат разбавляли водой с образованием осадков. Образованные осадки фильтровали через стеклянный фильтр с получением требуемого продукта (6-бром-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-дион). Его применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

6-Бром-1-метил-1Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (5,29 г, 20,66 ммоль) и глицин (1,7 г, 22,73 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в AcOH (100 мл) в круглодонной колбе. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента. Очистка позволила получить требуемый продукт (7-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[*e*][1,4]дiazепин-2,5-дион, бесцветный порошок, 446,7 мг).

7-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[*e*][1,4]дiazепин-2,5-дион (446,7 мг, 1,661 ммоль), 4-трифторметоксибороновую кислоту (445,0 мг, 2,159 ммоль, 1,3 экв.) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (120,0 мг, 0,166 ммоль, 10 мол.%) и K_2CO_3 (482,0 мг, 3,49 ммоль, 2,1 экв.) растворяли в смеси H_2O /толуол/*i*-PrOH (2,5 мл: 5 мл: 2,5 мл) в круглодонной колбе вместимостью 10 мл в атмосфере азота. Смесь нагревали при 60°C в течение 64 ч. Смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента. Выпаривание растворителя под вакуумом позволило получить соединение, указанное в названии (415,0 мг), в виде белого порошка.

ЖХМС (EI: 70 eV) 373,1 ($\text{M}^+\text{+Na}$), 351,1 ($\text{M}^+\text{+1}$).

Пример 159.

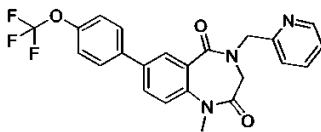
1-Метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[*e*][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение Х-3)

1-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[*e*][1,4]дiazепин-2,5-дион (22,9 мг, 0,065 ммоль) и NaH (15,6 мг, 0,650 ммоль, 10,0 экв.) помещали в реакционный флакон фирмы Smith вместимостью 0,5-2 мл. Во флакон добавляли ДМФ (0,5 мл) и затем добавляли 2-(хлорметил)пиримидингидрохлорид (53,9 мг, 0,327 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 50 мин реакционную смесь гасили AcOH. Полученную смесь фильтровали и очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением соединения, указанного в названии (2,2 мг), в виде прозрачной желтой пленки.

ЖХМС (EI: 70 eV) 443,1 ($\text{M}^+\text{+1}$).

Пример 160.

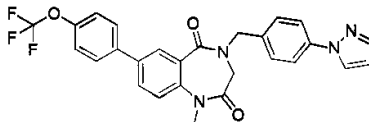
1-Метил-4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2,5-дион (соединение X-4)



Соединение X-4 получали согласно вышеуказанному примеру с применением подходящих исходных веществ.

Пример 161.

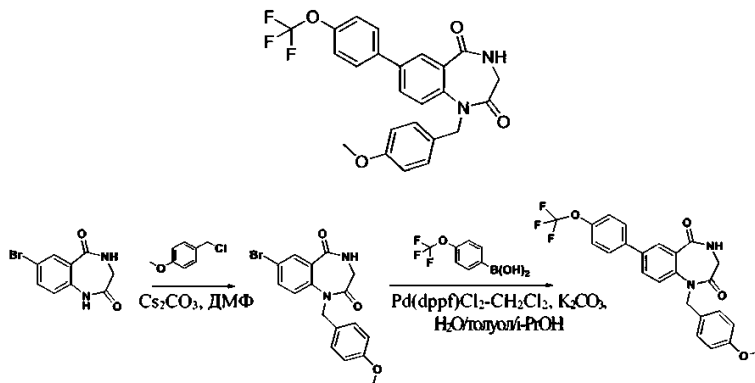
4-(4-(1Н-Пирозол-1-ил)бензил)-1-метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-2,5-дион (соединение X-6)



Соединение X-6 получали согласно вышеуказанному примеру с применением подходящих исходных веществ.

Пример 162.

1-(4-Метоксibenзил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-2,5-дион (соединение X-5)



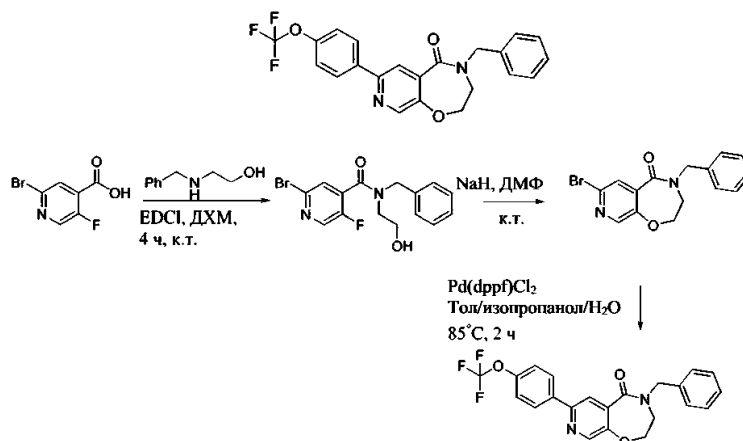
7-Бром-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-2,5-дион (510,0 мг, 2 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,955 мг, 6 ммоль, 3 экв.) помещали в круглодонную колбу. В реакционный сосуд добавляли ДМФ (10 мл) и 4-метоксibenзилхлорид (273 мкл, 1,615 ммоль, $d=1,15$ г/мл, 1 экв.) при температуре воздуха. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем фильтровали через одноразовую фильтровальную воронку. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента с получением требуемого продукта (7-бром-1-(4-метоксibenзил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-2,5-дион, 378,3 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

7-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-2,5-дион (375,0 мг, 1,007 ммоль), 4-трифторметоксибороновую кислоту (270,0 мг, 1,31 ммоль, 1,3 экв.) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72,9,0 мг, 0,101 ммоль, 10 мол.%) и K_2CO_3 (292,0 мг, 2,116 ммоль, 2,1 экв.) растворяли в смеси H_2O /толуол/*i*-PrOH (1,25:2,5:1,25 мл) в реакционном флаконе фирмы Smith вместимостью 2-5 мл, оборудованном магнитной мешалкой, в атмосфере азота. Смесь нагревали при 50°C в течение 17 ч. После водной экстракции и удаления летучих растворителей под вакуумом смесь очищали при помощи автоматизированной хроматографии на колонках с силикагелем с применением градиента EtOAc/гексан в качестве элюента. Очистка позволила получить соединение, указанное в названии соединения (419 мг), в виде бесцветного порошка.

ЖХМС (EI: 70 eV) 479,1 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 457,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 163.

4-Бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-1)



К 2-бром-5-фторизоникотиновой кислоте (5 г, 22,72 ммоль) добавляли бензиламиноэтанол (4,20 г, 27,27 ммоль, 1,2 экв.) в присутствии EDCI (5,2 г, 27,27 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорметане (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали (5,0 г). Осадок (5,0 г, 14,16 ммоль) циклизовали путем растворения в ДМФ (20 мл), добавляли гидрид натрия (1,2 г, 28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали разбавленной HCl и экстрагировали этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка при помощи флэш-хроматографии позволила получить 4,4 г циклизованного продукта.

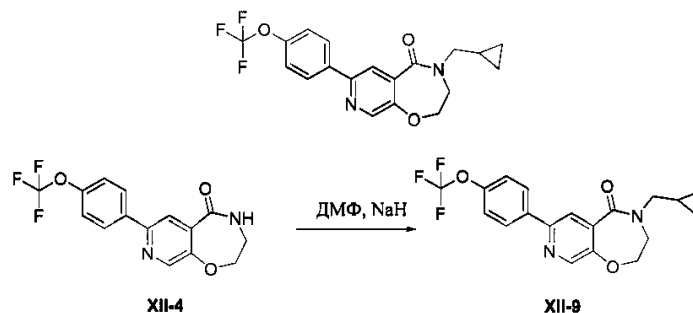
Реакцию сочетания Сузуки проводили в стандартных условиях, описанных в других процедурах, с применением Pd(dppf)Cl₂.

Масс (M+H)⁺ 415,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,31 (t, J=4 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4 Гц, 2H).

Пример 164.

4-(Циклопропилметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-9)

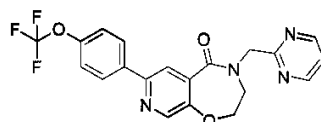


Алкилирование амида осуществляли с применением гидрида натрия, следуя стандартной процедуре, с получением соединения XII-9.

Масс (M+H)⁺ 379,0.

Пример 165.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-5)

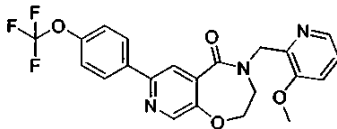


Соединение XII-5 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 417,0.

Пример 166.

4-((3-Метоксипиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-10)



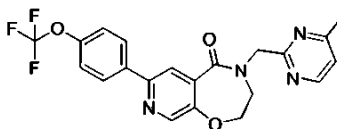
Соединение XII-10 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 446,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,61 (d, J=2,8 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,55 (t, J=4 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (t, J=4 Гц, 2H).

Пример 167.

4-((4-Метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-8)



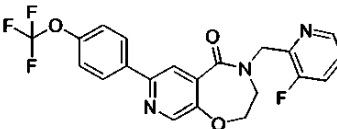
Соединение XII-8 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 431,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,54 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,0,2 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,72 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,83 (t, J=4,4 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H).

Пример 168.

4-((3-Фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-11)



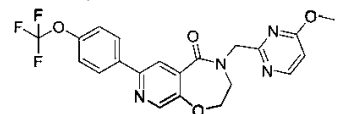
Соединение XII-11 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 434,0.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,53 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,78 (t, J=4 Гц, 2H).

Пример 169.

4-((4-Метоксипиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[4,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-14)

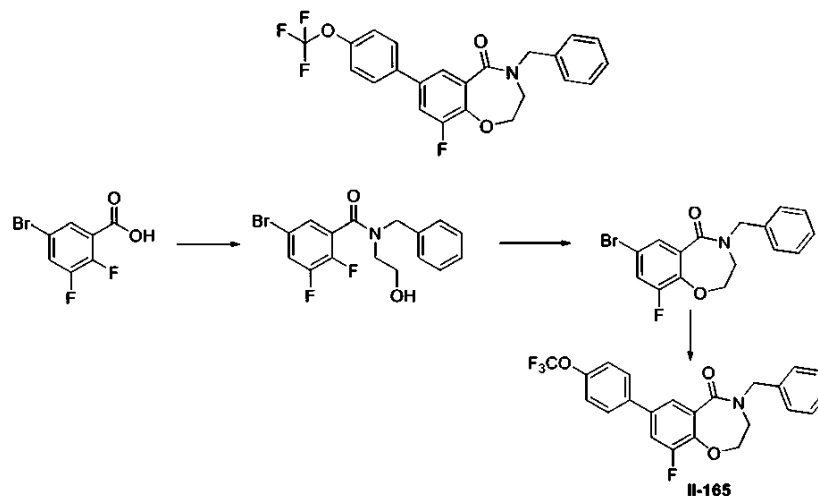


Соединение XII-14 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 447,1.

Пример 170.

4-Бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-165)



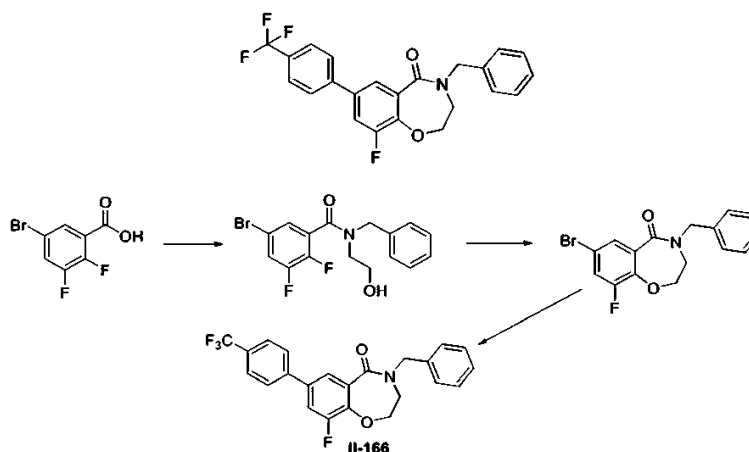
Соединение II-165 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 432,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=2,4 Гц, J2=11,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=4 Гц, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,47 (t, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 171.

4-Бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-166)

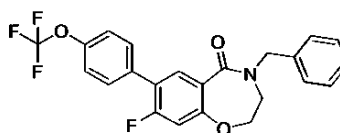


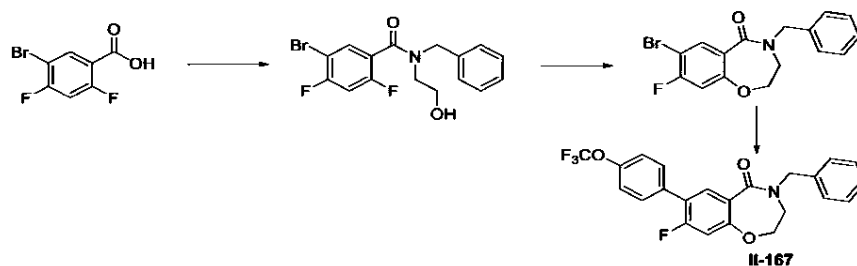
Соединение II-166 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 416,1. CDCl₃: 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,42 (dd, J1=1,6 Гц, J2=10,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 4,22 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,48 (t, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 172.

4-Бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-167)



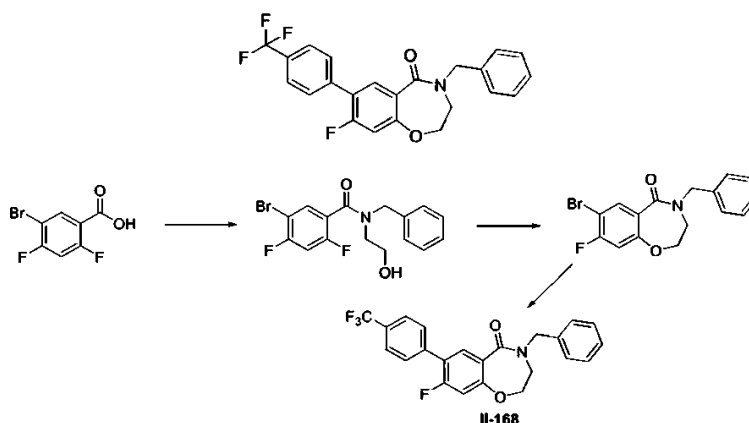


Соединение II-167 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 432,1. CDCl₃: 8,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (d, J=11,2 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,24 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,54 (t, J=4,8 Гц, 2H).

Пример 173.

4-Бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-168)



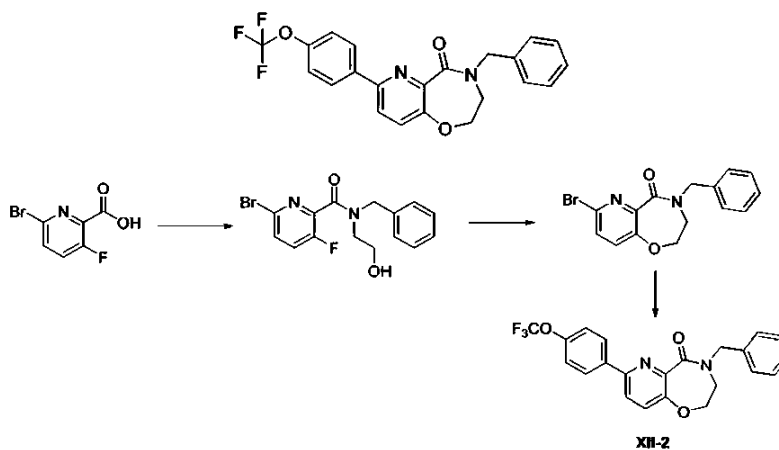
Соединение II-168 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 416,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,11 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,83 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,26 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,56 (t, J=4,8 Гц, 2H).

Пример 174.

4-Бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-2)



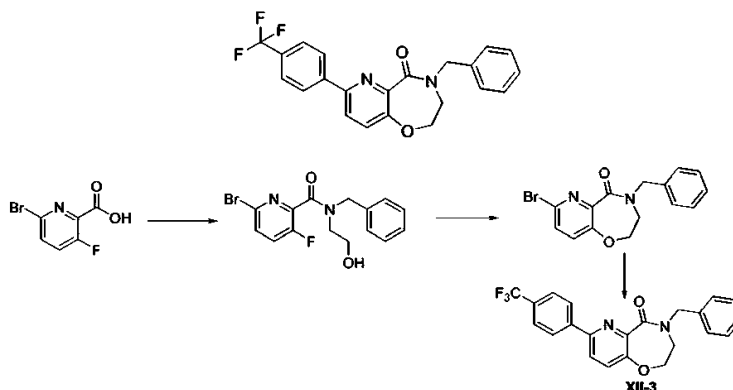
Соединение XII-2 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 415,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,30 (d, J=8 Гц, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,2 Гц, 2H), (t, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 175.

4-Бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-3)



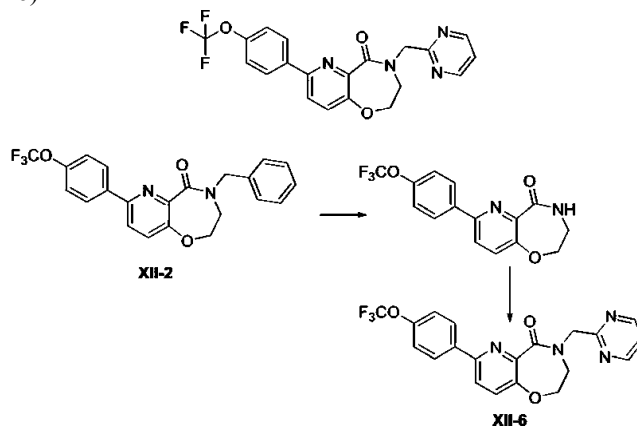
Соединение XII-3 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 399,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8 Гц, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 4,20(t, J=5,2 Гц, 2H), 3,54 (t, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 176.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-6)

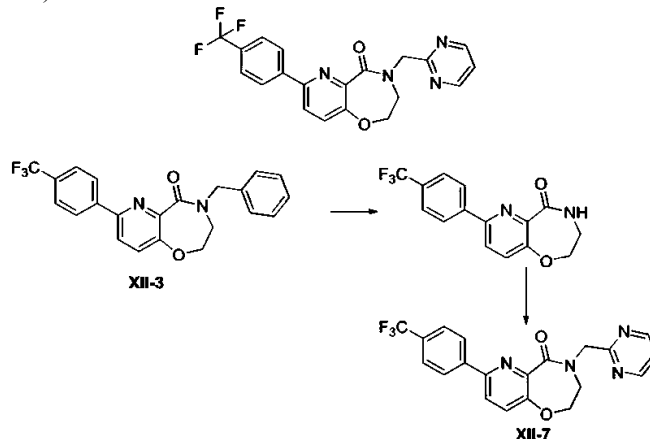


Соединение XII-6 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 417,0.

Пример 177.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение XII-7)

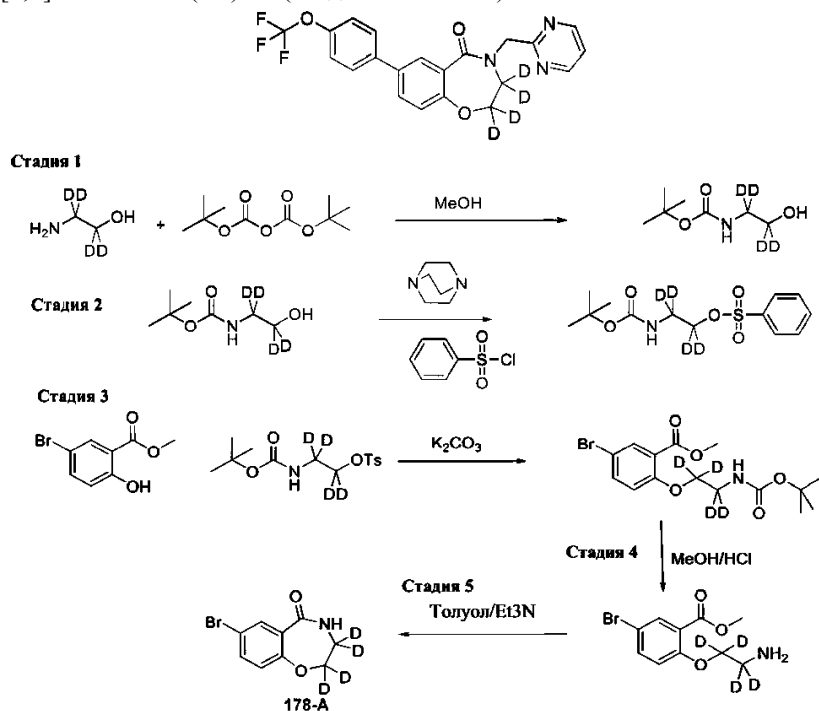


Соединение XII-7 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Масс (M+H)⁺ 401,0.

Пример 178.

2,2,3,3-Тетрадейтеро-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-174)



Стадия 1.

К раствору 2-аминоэтанола (2,0 г, 30 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C медленно добавляли Woc_2O (6,0 г, 27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола, осадок растворяли в этилацетате, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением Woc-защитного аминоэтанола (5,0 г), который напрямую использовали в следующей реакции.

Стадия 2.

К раствору DABCO (5 г, 45 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли N-Woc-2-аминоэтанол (5 г, 30 ммоль) в толуоле при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли бензолсульфонилхлорид (5,8 г, 33 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду, доводили pH смеси до 2-3 путем добавления 6N HCl. Органический слой отделяли, промывали водой, бикарбонатом натрия, водой и солевым раствором. Высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением маслянистого продукта (6,0 г, выход за две стадии 70%), который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 3.

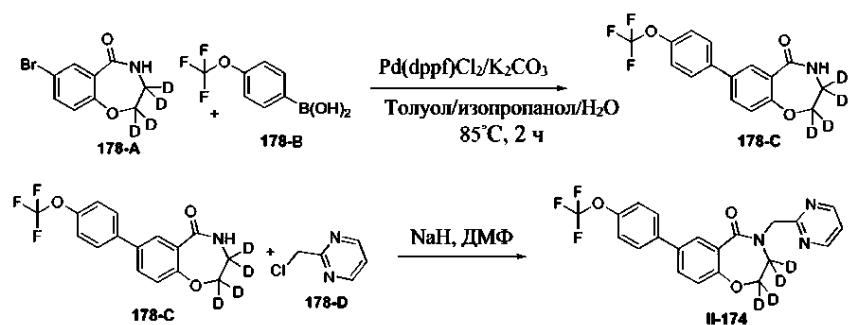
К раствору защищенного аминоэтанола (6 г, 19,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 5-бром-2-гидроксibenзоат метила (3 г, 13 ммоль) и затем карбонат калия (3,58 г, 26 ммоль), нагревали смесь при 70°C в течение 4 ч. Растворитель отгоняли, осадок обрабатывали этилацетатом. Органический слой промывали водой, солевым раствором и концентрировали с получением маслянистого продукта (4 г, 81%), который использовали на следующей стадии.

Стадия 4.

К вышеуказанному маслянистому продукту в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли HCl в метаноле (2 мл в 10 мл) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Растворитель отгоняли, осадок обрабатывали эфиром, фильтровали осадок. Полученный продукт (2,5 г, 85%) использовали на стадии циклизации.

Стадия 5.

К вышеуказанному продукту (2,5 г, 9 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли триэтиламин (4 мл, 36 ммоль) и нагревали при 105°C в течение 48 ч, пока ЖХ-МС не показывала отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли метиленхлоридом, отделяли органический слой. К органическому слою добавляли воду и обрабатывали 6N HCl для доведения pH до 2, Органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали и концентрировали. Осадок обрабатывали дихлорметаном и гексаном, и получали в результате фильтрации продукт 178-A (2,0 г, выход 90%).



Сочетание Сузуки: К бромиду 178-A (2 г, 8,16 ммоль, 1 экв.), бороновой кислоте 178-B (2,5 г, 12,2 ммоль, 1,5 экв.) и карбонату калия (3,4 г, 24,48 ммоль, 3 экв.) в круглодонной колбе добавляли растворитель (60 мл, толуол/изопропанол/вода : 2/1/1) и перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин. К вышеуказанному раствору добавляли палладиевый катализатор Pd(dppf)Cl_2 (142 мг, 0,16 ммоль, 0,02 экв.) и нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, отделяли органический слой и фильтровали органический слой через целитовую подушку и силикагель, и концентрировали. Очистка на колонках с силикагелем с применением этилацетата/гексана в качестве элюента позволило получить 178-C (2 г, выход 75%).

Алкилирование.

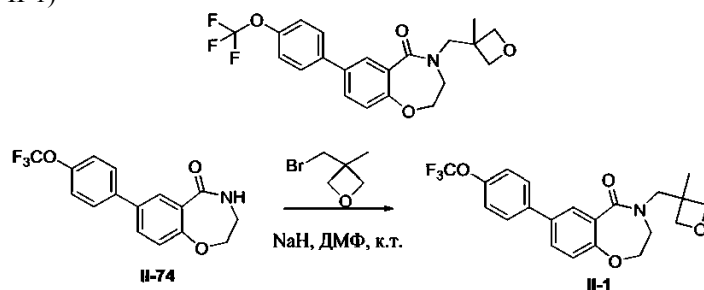
К раствору 178-C (2 г, 6,12 ммоль, 1 экв.) и хлорметил пиримидина 178-D (1,5 г, 9,17 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл) медленно добавляли NaH (60% дисперсия в масле) (600 мг, 25 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре (слегка экзотермическая реакция) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали несколькими каплями HCl, разбавляли смесь этилацетатом и обрабатывали водой. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Очистка на колонках с силикагелем с применением этилацетата/гексана в качестве элюента позволила получить соединение II-174 (1,8 г, выход 70%).

Масс $(\text{M}+\text{H})^+$ 420,1.

^1H ЯМР (CDCl_3): 8,65 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,18 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H).

Пример 179.

4-((3-Метилноксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-1)



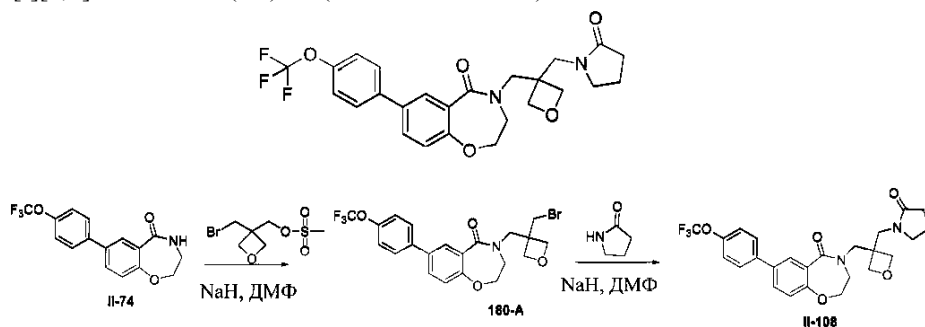
4-((3-Метилноксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он получали согласно примеру 25 с применением 3-(бромметил)-3-метилноксатана.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 1,305 (s, 3H), 3,618-3,643 (m, 2H), 3,750 (s, 2H), 4,183-4,198 (d, 2H, $J=6$ Гц), 4,346-4,322 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 4,563-4,577 (d, 2H, $J=5,6$ Гц), 7,109-7,131 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,413-7,433 (s, 2H, $J=8$ Гц), 7,752-7,786 (m, 3H), 7,878-7,883 (d, 1H, $J=2$ Гц).

МС m/z : 407,1 (M^+).

Пример 180.

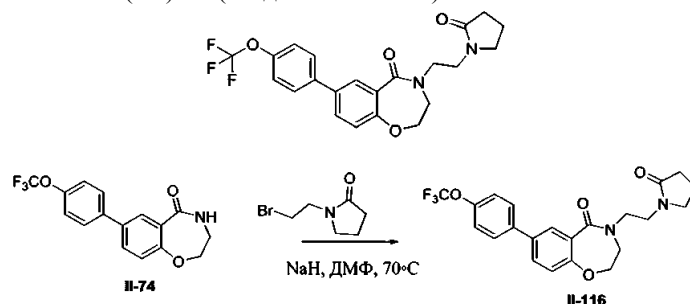
4-((3-((2-Оксопирролидин-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-108)



Соединение 180-А и соединение II-108 получали согласно примеру 25 с применением (3-(бромметил)оксетан-3-ил)метилметансульфоната.

Пример 181.

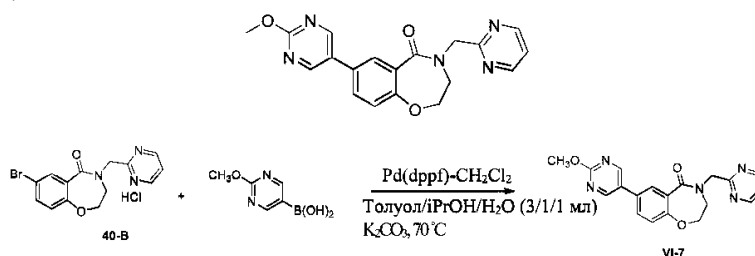
4-(2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-116)



Соединение II-116 получали согласно примеру 25 с применением 1-(2-бромэтил)пирролидин-2-она.

Пример 182.

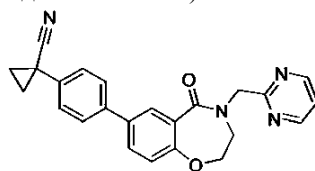
7-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-7)



40-B (0,405 ммоль), карбонат калия (111 ммоль) и катализатор хлорид палладия (0,05 ммоль) объединяли в смеси толуола (3 мл), изопропанола (1 мл) и воды (1 мл). Полученную суспензию нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический слой очищали при помощи препаративной ВЭЖХ и препаративной ТСХ с получением соединения VI-7.

Пример 183.

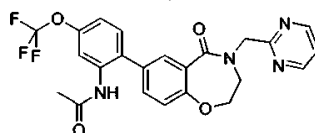
1-(4-(5-Оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопропанкарбонитрил (соединение II-109)



Соединение II-109 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Пример 184.

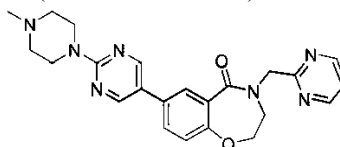
N-(2-(5-Оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)-5-(трифторметокси)фенил)ацетамид (соединение II-111)



Соединение II-111 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Пример 185.

7-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-14)



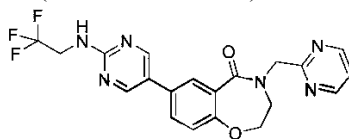
Соединение VI-14 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с приме-

нием подходящих исходных веществ.

МС m/z : 432,2 (M^+).

Пример 186.

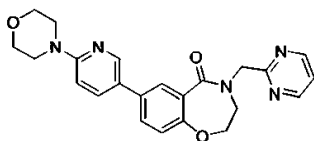
4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиримидин-5-ил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-15)



Соединение VI-15 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Пример 187.

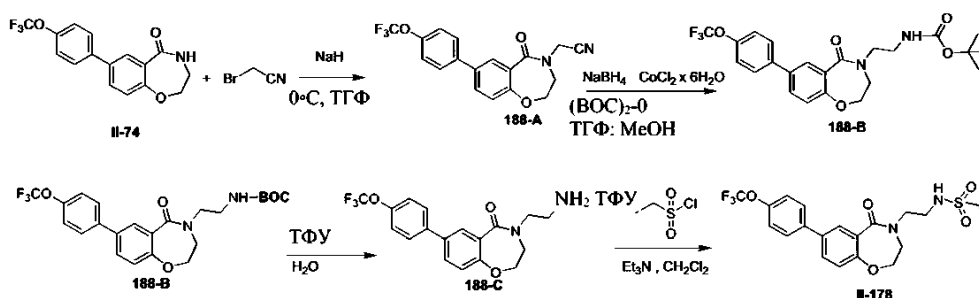
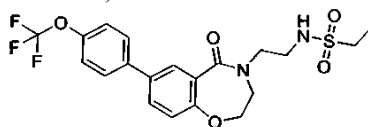
7-(6-Морфолинопиридин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VI-16)



Соединение VI-16 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

Пример 188.

N-(2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)этансульфонамид (соединение II-178)



II-74 (1,04 ммоль) и NaH (3,13 ммоль) перемешивали в ТГФ (6 мл) при 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли бромацетонитрил. Полученную реакционную смесь оставляли для медленного нагревания до комнатной температуры на 2 ч, после чего смесь гасили водой и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 188-A.

188-A (0,635 ммоль) растворяли в смеси ТГФ:MeOH (4:6 мл). К смеси добавляли хлорид кобальта (2,49 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,26 ммоль) в атмосфере азота и затем добавляли боргидрид натрия (0,762 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре воздуха в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и промывали 9:1 смесью MeOH/H₂O. Фильтрат промывали насыщенным NaHCO₃ и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na₂S(O)₄ и концентрировали с получением 188-B в виде масла, которое использовали без дальнейших очисток для получения 188-C.

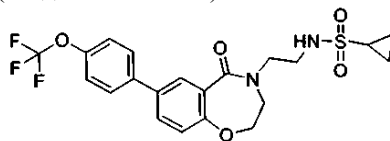
188-B (200 мг) объединяли с ТФУ (9 мл) и H₂O (1 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и использовали без дальнейших очисток для получения соединения II-178.

Раствор 188-C (25 мг) в дихлорметане (3 мл) охлаждали в ледяной ванне. К указанному раствору добавляли триэтиламин (0,1 мл) и затем этансульфонилхлорид (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях холода в течение 2 ч, после чего гасили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения II-178.

МС m/z : 459,1 (M^+).

Пример 189.

N-(2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)циклопропансульфонамид (соединение II-179)

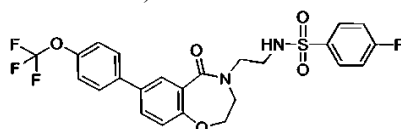


Соединение II-179 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 471,1 (M^+).

Пример 190.

4-Фтор-N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (соединение II-181)

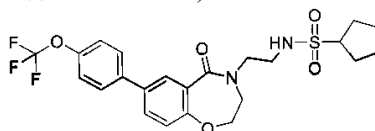


Соединение II-181 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 525,1 (M^+).

Пример 191.

N-(2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)циклопентансульфонамид (соединение II-183)

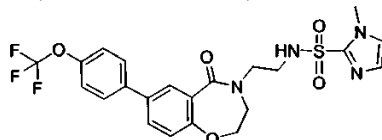


Соединение II-183 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 499,1 (M^+).

Пример 192.

1-Метил-N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)-1H-имидазол-2-сульфонамид (соединение II-184)

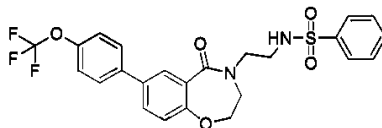


Соединение II-184 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 511,1 (M^+).

Пример 193.

N-(2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (соединение II-177)

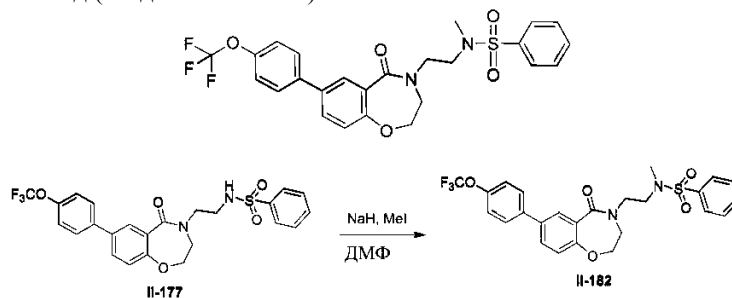


Соединение II-177 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 507,1 (M^+).

Пример 194.

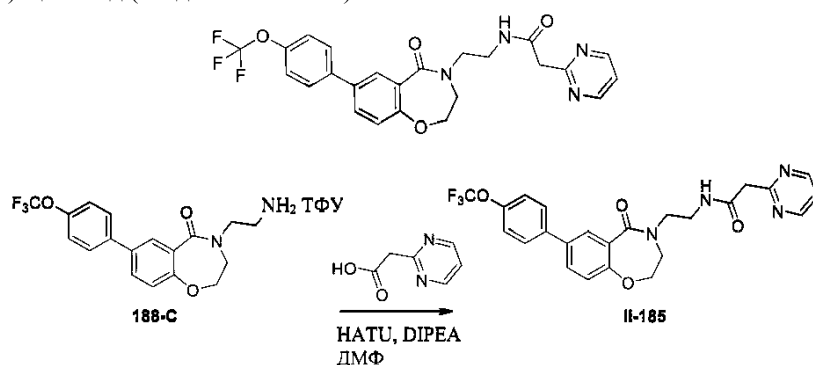
N-Метил-N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (соединение II-182)



Соединение II-182 получали согласно примеру 25 с применением подметана и соединения II-177.

Пример 195.

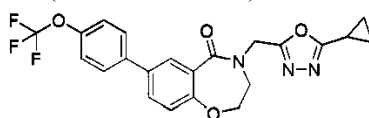
N-2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)-2-(пиримидин-2-ил)ацетамид (соединение II-185)



188-C (0,054 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл), после чего добавляли HATU и DIPEA. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения II-185.

Пример 196.

4-((5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-68)

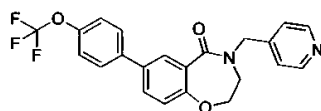


Соединение II-68 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 446,1 (M+H).

Пример 197.

4-(Пиридин-4-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-67)

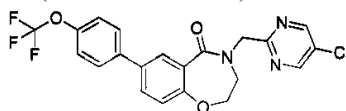


Соединение II-67 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 415,1 (M+H).

Пример 198.

4-((5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-65)

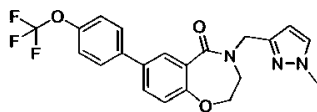


Соединение II-65 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 450,0 (M+H).

Пример 199.

4-((1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-64)

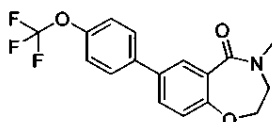


Соединение II-64 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 418,1 (M+H).

Пример 200.

4-Метил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-46)

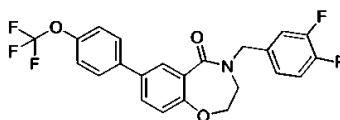


Соединение II-46 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 338,1 (M+H).

Пример 201.

4-(3,4-Дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-45)

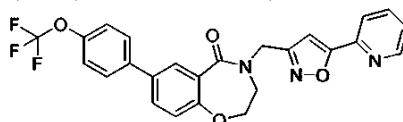


Соединение II-45 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 450,1 (M+H).

Пример 202.

4-((5-(Пиридин-2-ил)изоксазол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-41)

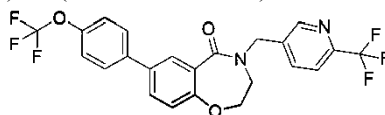


Соединение II-41 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 482,1 (M+H).

Пример 203.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-16)

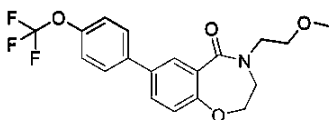


Соединение II-16 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 483,1 (M+H).

Пример 204.

4-(2-Метоксиэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-11)

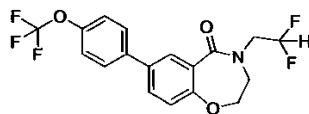


Соединение II-11 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 382,1 (M+H).

Пример 205.

4-(2,2-Дифторэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-6)

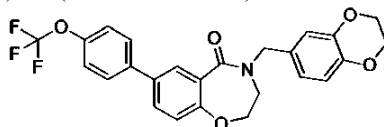


Соединение II-6 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 388,1 (M+H).

Пример 206.

4-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-5)

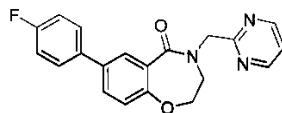


Соединение II-5 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 472,1 (M+H).

Пример 207.

7-(4-Фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-104)

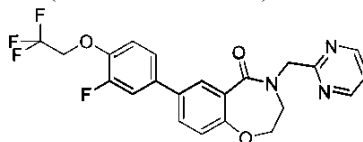


Соединение II-104 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 350,1 (M+H).

Пример 208.

7-(3-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-106)

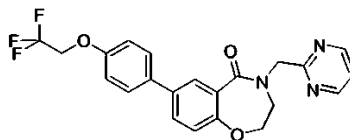


Соединение II-106 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 448,1 (M+H).

Пример 209.

4-(Пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-107)

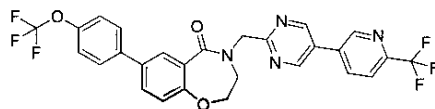


Соединение II-107 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 430,1 (M+H).

Пример 210.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-115)

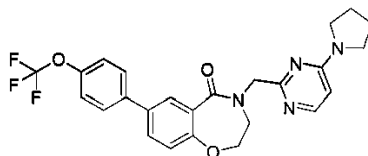


Соединение II-115 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 561,1 (M+H).

Пример 211.

4-((4-(пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-125)

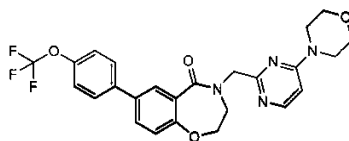


Соединение II-125 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 485,1 (M+H).

Пример 212.

4-((4-морфолинопиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-133)

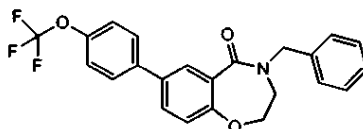


Соединение II-133 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 501,1 (M+H).

Пример 213.

4-бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-134)



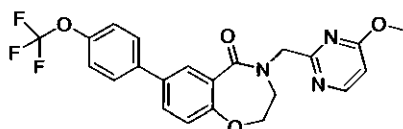
Соединение II-134 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,01 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 7H), 7,14 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,85 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,60 (t, 2H, $J=5,4$ Гц);

МС m/z: 414,1 (M+H).

Пример 214.

4-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-137)



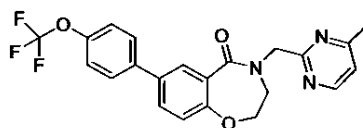
Соединение II-137 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,41 (d, 1H, $J=6,0$ Гц), 8,01 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,77 (dd, 1H, $J=8,8, 2,4$ Гц), 7,71 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,35 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,17 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,75 (d, 1H, $J=6,0$ Гц), 4,97 (s, 2H), 4,58 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,95 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z: 446,1 (M+H).

Пример 215.

4-((4-метилпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-138)



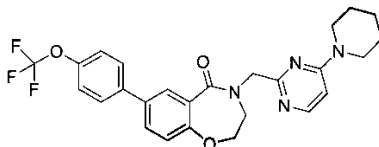
Соединение II-138 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,59 (d, 1H, $J=5,2$ Гц), 8,02 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,76 (dd, 1H, $J=8,4, 2,4$ Гц), 7,71 (d, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,34 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,28 (d, 1H, $J=5,2$ Гц), 7,16 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,03 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,83 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 2,53 (s, 3H);

МС m/z: 430,1 (M+H).

Пример 216.

4-((4-(Пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-139)



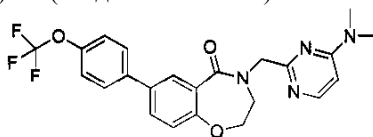
Соединение II-139 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,10 (d, 1H, J=7,2 Гц), 7,98 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,81 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J=9,2 Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,20 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,01 (d, 1H, J=7,6 Гц), 4,91 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, J=5,0 Гц), 4,01 (br, 2H), 3,88 (t, 2H, J=4,8 Гц), 3,73 (br, 2H), 1,59-1,73 (m, 6H);

МС m/z: 499,2 (M+H).

Пример 217.

4-((4-(Диметиламино)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-140)



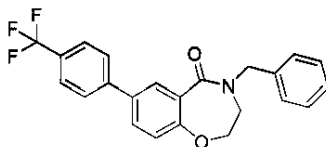
Соединение II-140 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,14 (d, 1H, J=7,2 Гц), 7,99 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,81 (dd, 1H, J=8,0, 2,4 Гц), 7,70 (d, 2H, J=9,2 Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,19 (d, 1H, J=8,4 Гц), 6,93 (d, 1H, J=7,2 Гц), 4,93 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,90 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,30 (s, 6H);

МС m/z: 459,1 (M+H).

Пример 218.

4-Бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-141)



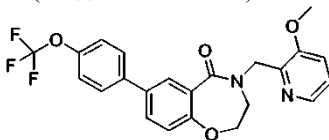
Соединение II-141 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,08 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,74 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,15 (d, 1H, J=8,4 Гц), 4,86 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,60 (t, 2H, J=5,2 Гц);

МС m/z: 398,1 (M+H).

Пример 219.

4-((3-Метоксипиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-143)



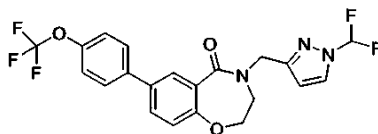
Соединение II-143 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,23 (d, 1H, J=5,6 Гц), 8,00 (d, 1H, J=2,8 Гц), 7,92 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,77 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 7,68-7,71 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,15 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,03 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, J=4,8 Гц), 4,05 (s, 3H), 3,82 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 445,1 (M+H).

Пример 220.

4-((1-(Дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-147)



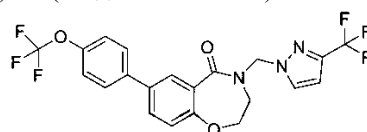
Соединение II-147 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,01 (dd, 2H, $J=9,4, 2,6$ Гц), 7,76 (dd, 1H, $J=8,2, 2,6$ Гц), 7,72 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,54 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 4,88 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,69 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z : 454,0 (M+H).

Пример 221.

7-(4-(Трифторметокси)фенил)-4-((3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-148)

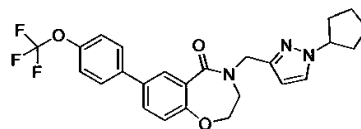


Соединение II-148 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z : 494,0 (M+Na).

Пример 222.

4-((1-Циклопентил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-152)

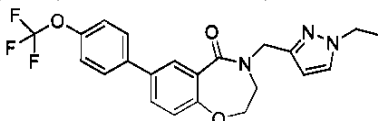


Соединение II-152 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z : 472,1 (M+H),

Пример 223.

4-((1-Этил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-153)



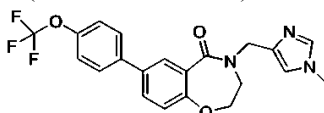
Соединение II-153 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,35 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,12 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,31 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 4,82 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 4,17 (q, 2H, $J=7,2$ Гц), 3,64 (t, 2H, $J=7,4$ Гц), 1,45 (t, 3H, $J=7,4$ Гц);

МС m/z : 432,1 (M+H).

Пример 224.

4-((1-Метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-154)

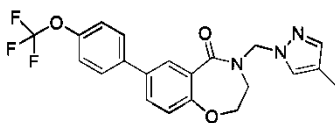


Соединение II-154 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z : 418,1 (M+H).

Пример 225.

4-((4-Метил-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-155)



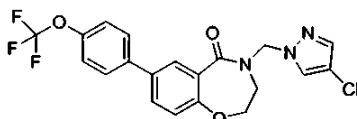
Соединение II-155 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,98 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,76 (dd, 1H, J=8,2, 2,6 Гц), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,61 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,83 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,76 (t, 2H, J=5,0 Гц), 2,09 (s, 3H);

МС m/z: 418,1 (M+H).

Пример 226.

4-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-156)



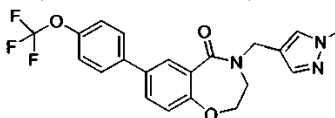
Соединение II-156 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,99 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,13 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,85 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J=5,0 Гц), 3,81 (t, 2H, J=5,2 Гц);

МС m/z: 438,0 (M+H).

Пример 227.

4-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-160)



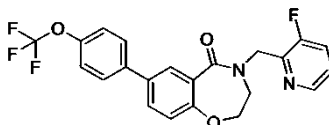
Соединение II-160 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,98 (d, 1H, J=2,8 Гц), 7,67-7,76 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,12 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,69 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, J=5,2 Гц), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J=5,0 Гц);

МС m/z: 418,1 (M+H).

Пример 228.

4-((3-Фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-164)



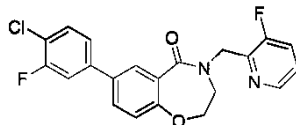
Соединение II-164 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,37 (d, 1H, J=4,8 Гц), 8,00 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,76 (dd, 1H, J=8,0, 2,4 Гц), 7,72 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,61 (t, 1H, J=9,2 Гц), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,14 (d, 1H, J=8,0 Гц), 5,07 (s, 2H), 4,45 (t, 2H, J=4,8 Гц), 3,78 (t, 2H, J=4,8 Гц);

МС m/z: 433,1 (M+H).

Пример 229.

7-(4-Хлор-3-фторфенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-169)



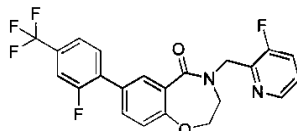
Соединение II-169 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,35 (d, 1H, $J=5,2$ Гц), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,61 (t, 1H, $J=9,2$ Гц), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 5,07 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J=4,8$ Гц), 3,78 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 401,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 230.

7-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-170)



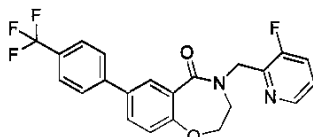
Соединение II-170 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,37 (d, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,99 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,07 (s, 2H), 4,49 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,80 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 435,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 231.

4-((3-Фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-176)



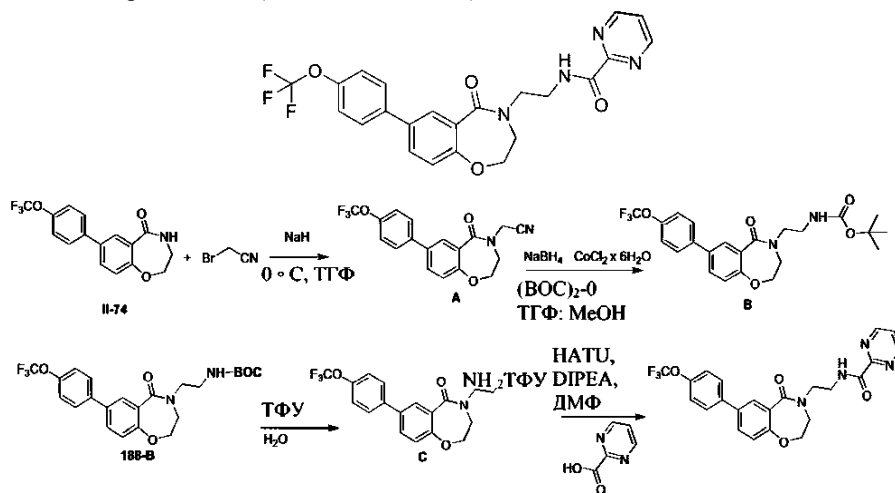
Соединение II-176 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H, $J=4,4$ Гц), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,60 (t, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 5,06 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,78 (t, 2H, $J=4,8$ Гц);

МС m/z : 417,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 240.

N-(2-(5-Оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)пиридин-2-карбоксамид (соединение II-192)

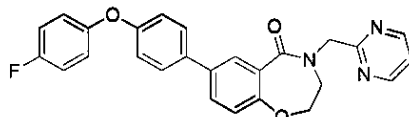


Соединение II-192 получали согласно примерам 188 и 195, описанным в настоящем документе, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z : 473,1 (M^+).

Пример 245.

7-(4-(4-Фторфенокси)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-193)



Соединение II-193 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с приме-

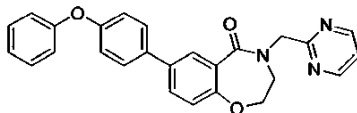
нием подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,77 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 7,97 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,73 (dd, 1H, $J=8,8, 2,4$ Гц), 7,61 (dd, 2H, $J=6,8, 2,0$ Гц), 7,38 (t, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,02-7,14 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,82 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z: 442,1 (M+H).

Пример 246.

7-(4-Феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-194)



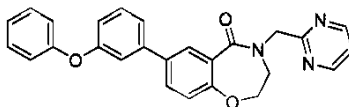
Соединение II-194 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,77 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 7,97 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,74 (dd, 1H, $J=8,6, 2,6$ Гц), 7,61 (dd, 2H, $J=6,8, 2,4$ Гц), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 3,82 (t, 2H, $J=5,0$ Гц);

МС m/z: 424,1 (M+H).

Пример 247.

7-(3-Феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-195)



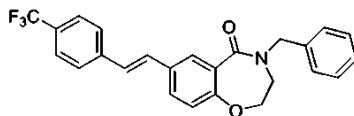
Соединение II-195 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,76 (d, 2H, $J=5,2$ Гц), 7,96 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,71 (dd, 1H, $J=8,2, 2,6$ Гц), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J=5,0$ Гц), 3,81 (t, 2H, $J=5,2$ Гц);

МС m/z: 424,1 (M+H).

Пример 248.

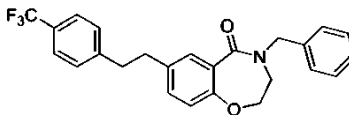
(E)-4-Бензил-7-(4-(трифторметил)стирил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VIII-10)



Соединение VIII-10 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ. МС m/z: 424,1 (M+H).

Пример 249.

4-Бензил-7-(4-(трифторметил)фенэтил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение VIII-11)



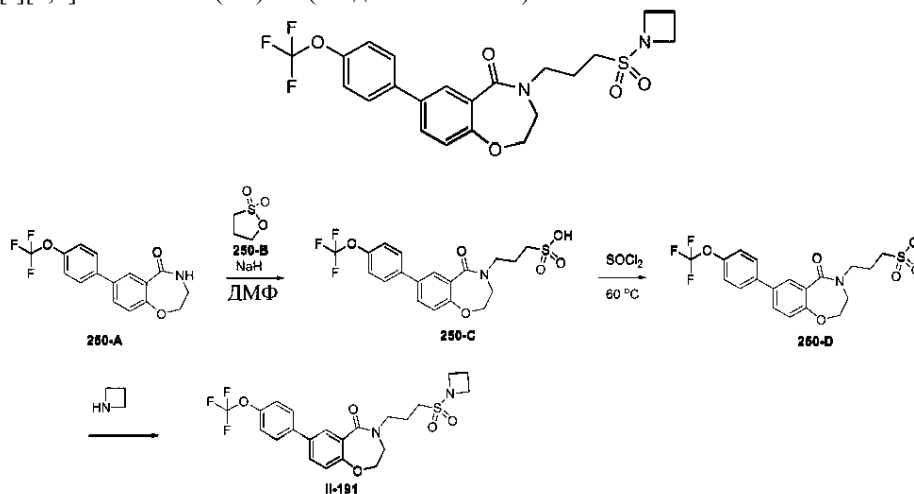
Соединение VIII-11 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,53-7,54 (m, 3H), 7,26-7,37 (m, 8H), 6,93 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,82 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 3,49 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 2,95-3,02 (m, 4H);

МС m/z: 426,1 (M+H).

Пример 250.

4-(3-(Азетидин-1-илсульфонил)пропил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-191)

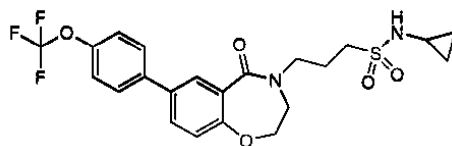


Соединение 250-С синтезировали из соединения 250-А и сультона 250-В, следуя общим процедурам алкилирования. Соединение 250-С (84 мг, 0,19 ммоль) подвергали воздействию тионилхлорида при 60°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 250-Д, которое обрабатывали раствором азетидина (26 мкл, 2 экв.) и триэтиламина (250 мкл) в ДХМ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением соединения II-191 (42 мг).

МС m/z: 485 (MH⁺).

Пример 251.

N-Циклопропил-3-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)пропан-1-сульфонамид (соединение II-190)



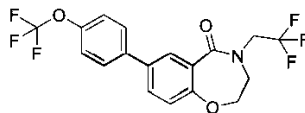
Соединение II-190 получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ.

МС m/z: 485 (MH⁺).

Следующие соединения получали согласно примерам, описанным в настоящем изобретении, с применением подходящих исходных веществ:

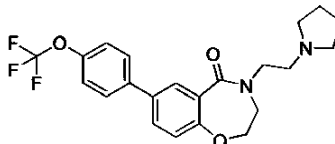
4-(2,2,2-трифторэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-2).

МС m/z: 406,0 (M+H).



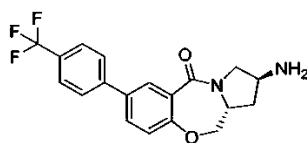
4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-3).

МС m/z: 421,1 (M+H).



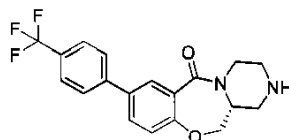
(2S,11aR)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-20).

МС m/z: 363 (MH⁺).



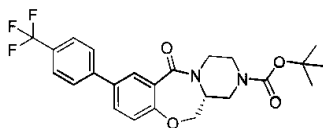
(R)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-26).

МС m/z : 363 (MH^+).



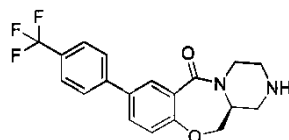
(R)-трет-бутил 6-оксо-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(6Н)-карбоксилат (соединение II-27).

МС m/z : 463 (MH^+).



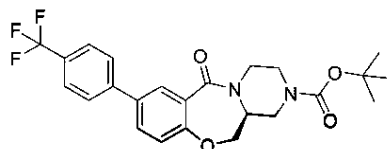
(S)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-6(2Н)-он (соединение II-28).

МС m/z : 363 (MH^+).



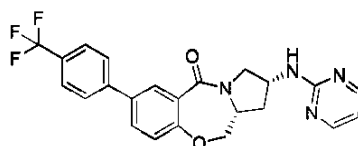
(S)-трет-бутил 6-оксо-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(6Н)-карбоксилат (соединение II-29).

МС m/z : 463 (MH^+).



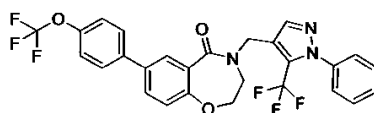
(2R,11аR)-2-(пиримидин-2-иламино)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11а-тетрагидробензо[*f*]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1Н)-он (соединение II-30).

МС m/z : 441 (MH^+).



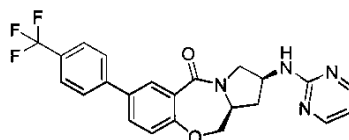
4-((1-фенил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-32).

МС m/z : 548,1 ($M+H$).



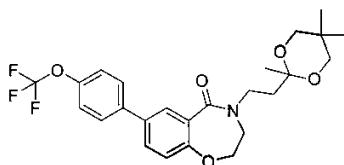
(2S,11аS)-2-(пиримидин-2-иламино)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11а-тетрагидробензо[*f*]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1Н)-он (соединение II-34).

МС m/z : 441 (MH^+).



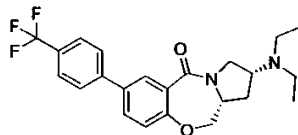
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-(2-(2,5,5-триметил-1,3-диоксан-2-ил)этил)-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (соединение II-35).

МС m/z : 480,1 (MH^+).



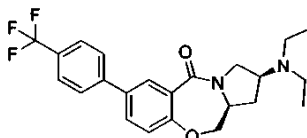
(2R,11aR)-2-(диэтиламино)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-36).

МС m/z: 419 (MH⁺).



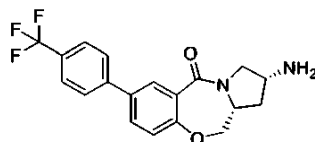
(2S,11aS)-2-(диэтиламино)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-37).

МС m/z: 419 (MH⁺).



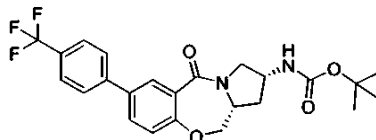
(2R,11aR)-2-амино-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-38).

МС m/z: 363 (MH⁺).



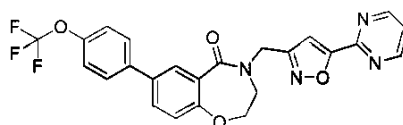
трет-бутил-(2R,11aR)-5-оксо-7-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5,11,11a-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-2-илкарбамат (соединение II-39).

МС m/z: 463 (MH⁺).



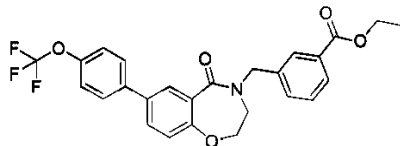
4-((5-(пиримидин-2-ил)изоксазол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-40).

МС m/z: 483,1 (M+H).



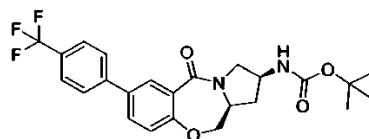
этил-3-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)бензоат (соединение II-43).

МС m/z: 486,1 (MH⁺).



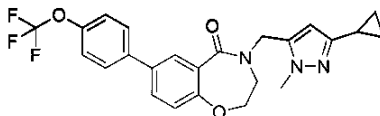
трет-бутил-(2S,11aS)-5-оксо-7-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,5,11,11a-гексагидробензо[f]пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-2-илкарбамат (соединение II-52).

МС m/z: 463 (MH⁺).



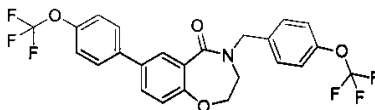
4-((3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-53).

МС m/z: 458,1 (M+H).



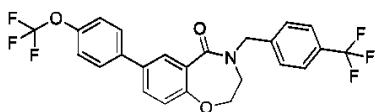
4-(4-(трифторметокси)бензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-55).

МС m/z: 498,1 (M+H).



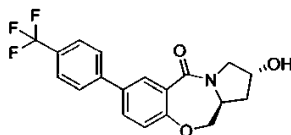
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-56).

МС m/z: 482,1 (M+H).



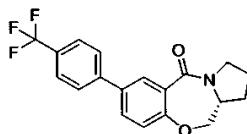
(2R,11aS)-2-гидрокси-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-58).

МС m/z: 364 (MH⁺).



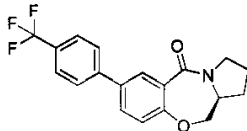
(R)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-59).

МС m/z: 348 (MH⁺).



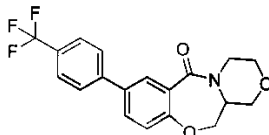
(S)-7-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,11,11a-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-с][1,4]оксазепин-5(1H)-он (соединение II-60).

МС m/z: 348 (MH⁺).



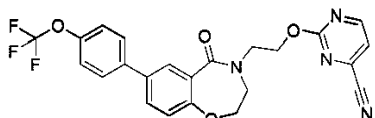
8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидробензо[f][1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазепин-6(1H)-он (соединение II-63).

МС m/z: 364 (MH⁺).



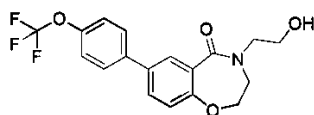
2-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f](1,4)оксазепин-4(5H)-ил)этокси)пиримидин-4-карбонитрил (соединение II-66).

МС m/z: 471,1 (M+H).



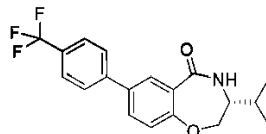
4-(2-гидроксиэтил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-71).

МС m/z: 368,1 (M+H).



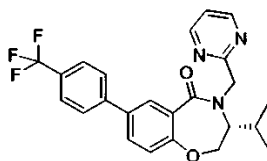
(R)-3-изопропил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-76).

МС m/z: 349 (MH⁺).



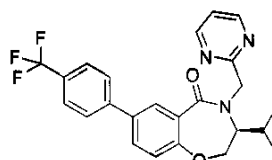
(R)-3-изопропил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-78).

МС m/z: 442 (MH⁺).



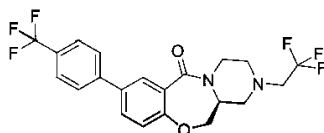
(S)-3-изопропил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-79).

МС m/z: 442 (MH⁺).



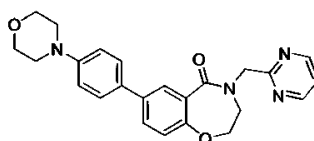
(S)-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(4-(трифторметил)фенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-6(2H)-он (соединение II-84).

МС m/z: 445 (MH⁺).



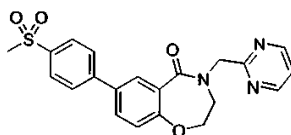
7-(4-морфолинофенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-90).

МС m/z: 417,2 (MH⁺).



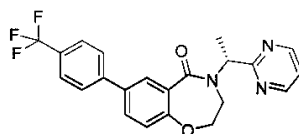
7-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-93).

МС m/z: 410,0 (MH⁺).



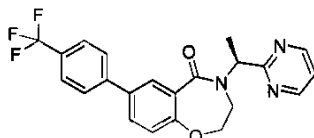
(R)-4-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-95).

МС m/z: 414 (MH⁺).



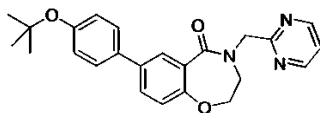
(S)-4-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-96).

МС m/z: 414 (MH⁺).



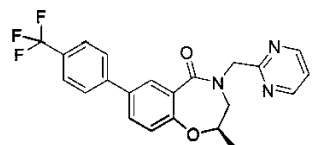
7-(4-трет-бутоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-99).

МС m/z: 404,5 (МН⁺).



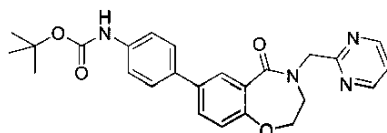
(R)-2-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-100).

МС m/z: 414 (МН⁺).



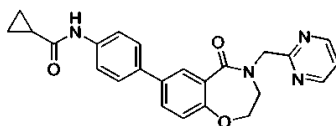
трет-бутил-4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенилкарбамат (соединение II-103).

МС m/z: 447,1 (МН⁺).



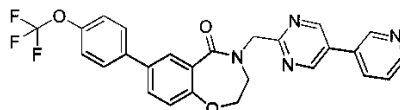
N-(4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид (соединение II-112).

МС m/z: 415,2 (МН⁺).



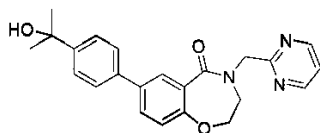
4-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-114).

МС m/z: 493,1 (М+Н).



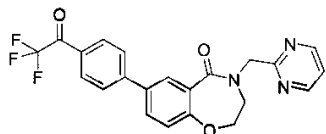
7-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-118).

МС m/z: 390,2 (МН⁺).



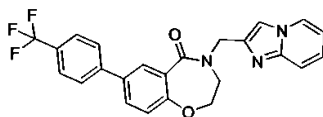
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторацетил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-121).

МС m/z: 428,2 (МН⁺).



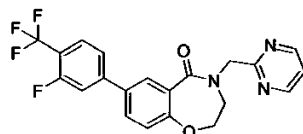
4-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-135).

МС m/z: 438,1 (МН⁺).



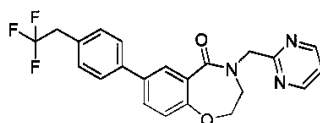
7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-136).

МС m/z: 418,1 (MH⁺).



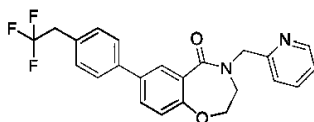
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-150).

МС m/z: 459,2 (MH⁺).



4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (соединение II-151).

МС m/z: 458,2 (MH⁺).



Пример 252.

Получали твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Представленные выше ингредиенты смешивали и помещали в твердые желатиновые капсулы.

Пример 253.

Таблетку, содержащую соединения формулы I, получали с применением приведенных ниже ингредиентов:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	25,0
Целлюлоза, микрокристаллическая	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Соединения смешивали и прессовали с образованием таблеток.

Пример 254.

Получали состав сухого порошка для ингаляции, содержащий следующие компоненты:

Ингредиент	Масс. %
Активный ингредиент	5
Лактоза	95

Активный ингредиент смешивали с лактозой и смесь добавляли в устройство для ингаляции сухого порошка.

Пример 255.

Таблетки, каждая из которых содержала 30 мг активного ингредиента, получали, как показано ниже:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0 мг
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в стерильной воде)	4,0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	1,0 мг
Всего	120 мг

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускали через сито 20 меш (стандарт США) и тщательно смешивали. Раствор поливинилпирролидона смешивали с полученными порошками, и затем пропускали через сито 16 меш (стандарт США). Полученные таким образом гранулы сушили при 50-60°C и пропускали через сито 16 меш (стандарт США). Карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (стандарт США), затем добавляли к гранулам, которые после смешения прессовали в таблеточном устройстве с получением таблеток с массой 120 мг.

Пример 256.

Суппозитории, каждый из которых содержал 25 мг активного ингредиента, получали, как показано ниже:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот	2,000 мг

Активный ингредиент пропускали через сито 60 меш (стандарт США) и суспендировали в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с применением минимального необходимого количества тепла. Смесь затем выливали в форму для суппозитория с номинальной емкостью 2,0 г и оставляли охлаждаться.

Пример 257.

Суспензии, каждая из которых содержала 50 мг активного ингредиента на 5,0 мл дозу, получали, как показано ниже:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (11%)	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Ароматизатор и Краситель	q.v.
Очищенная вода, до	5,0 мл

Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивали, пропускали через сито 10 меш (стандарт США), а затем смешивали с ранее полученным раствором микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия в воде. Бензоат натрия, ароматизатор и краситель разбавляли в некотором количестве воды и добавляли при перемешивании. Затем добавляли достаточное количество воды с получением необходимого объема.

Пример 258.

Состав для подкожного введения можно получать, как показано ниже:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	5,0 мг
Кукурузное масло	1,0 мл

Пример 259.

Получали инъеклируемый состав, содержащий следующую композицию:

Ингредиенты	Количество
Активный ингредиент	2,0 мг/мл
Маннит, USP	50 мг/мл
Глюконовая кислота, USP	q.s. (pH 5-6)
Вода (дистиллированная, стерильная))	q.s. до 1,0 мл
Газообразный азот, NF	q.s.

Пример 260.

Получали состав для местного введения, содержащий следующую композицию:

Ингредиенты	граммы
Активный ингредиент	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Минеральное масло	5,0
Петролатум	0,10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	q.s. до 100

Все представленные выше ингредиенты, за исключением воды, смешивали и нагревали до 60°C при перемешивании. Затем добавляли остаточное количество воды при 60°C при интенсивном перемешивании для перевода в эмульсию ингредиентов, а затем добавляли воду в необходимом количестве для доведения до 100 г.

Пример 261.

Композиция для замедленного высвобождения.

Ингредиент	Диапазон, мас. %
Активный ингредиент	50-95
Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	1-35
Сополимер метакриловой кислоты	1-35
Гидроксид натрия	0,1-1,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5-5,0
Стеарат магния	0,5-5,0

Составы для замедленного высвобождения согласно настоящему изобретению получали, как показано далее: соединение и pH-зависимое связующее вещество и любые возможные наполнители тщательно смешивали (путем сухого смешения). Смесь, полученную путем сухого смешения, затем гранулировали в присутствии водного раствора сильного основания, который распыляли в перемешанный порошок. Гранулы сушили, просеивали, смешивали с дополнительными смазками (такими как тальк или стеарат магния) и прессовали в таблетки. Согласно некоторым вариантам реализации водными растворами сильных оснований являются растворы гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксиды натрия или калия, обычно гидроксид натрия, в воде (необязательно содержащие до 25% смешиваемых с водой растворителей, таких как низшие спирты).

Полученные таблетки могут быть покрыты оболочкой дополнительного пленкообразующего агента для разделения частиц, для маскировки вкуса и для упрощения глотания. Согласно некоторым вариантам реализации пленкообразующий агент присутствует в количестве от 2 до 4% массы таблетки. Подходящие пленкообразующие агенты хорошо известны в данной области и включают гидроксипропилметилцеллюлозу, катионные метакрилатные сополимеры (диметиламиноэтилметакрилат/метилбутилметакрилатные сополимеры - Eudagrit® E - Röhm. Pharma) и т.п. Эти пленкообразующие агенты могут необязательно содержать красители, пластификаторы и другие вспомогательные ингредиенты.

Прессованные таблетки предпочтительно имеют твердость, достаточную для выдерживания давления 8 Кр. Размер таблеток зависит, главным образом, от количества соединения, присутствующего в таб-

летке. Таблетки содержат от 300 до 1100 мг соединения в виде свободного основания. Согласно некоторым вариантам реализации таблетки содержат соединение в виде свободного основания в диапазоне 400-600 мг, 650-850 мг и 900-1100 мг.

Для воздействия на скорость растворения контролируют время, в течение которого соединение, содержащее порошок, смешивают "мокрым" способом. Согласно некоторым вариантам реализации общее время смешения порошка, т.е. время, в течение которого порошок выдерживают в растворе гидроксида натрия, находится в диапазоне от 1 до 10 мин согласно некоторым вариантам реализации от 2 до 5 мин. После грануляции частицы удаляют из гранулятора и помещают в сушилку кипящего слоя примерно при 60°C.

Пример 262.

Исследования активности проводили согласно Примерам, представленным далее, при помощи способов, описанных в настоящем документе, а также хорошо известных в данной области.

Скрининговые исследования тока натрия.

Исследования позднего тока натрия (поздний I_{Na}) и пикового натриевого тока (пиковый I_{Na}) проводили на автоматизированной электрофизиологической платформе, QPatch 16X (Sophion Bioscience, Копенгаген, Дания), в которой используется способ пэтч-клампа цельной клетки для измерения токов, проходящих через клеточную мембрану до 16 клеток одновременно. В исследовании использовали клеточную линию НЕК-293 (зародышевой почки человека), гетерологически экспрессирующую человеческий сердечный натриевый канал дикого типа, $hNa_v1.5$, приобретенную в Millipore (Биллерика, Массачусетс). Совместно с альфа-субъединицами канала Na бета-субъединицы не экспрессировали. Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи 400 мкг/мл генетина в культуральной среде. Клетки, выделенные для использования в QPatch, инкубировали в течение 5 мин в Detachin IX (Genlantis, Сан Диего, США) при 37°C для того, чтобы 80-90 клеток были разделенными, а не являлись частью клеточного кластера. Эксперименты проводили при 23-25°C.

Для исследований позднего I_{Na} и пикового I_{Na} компенсацию последовательного сопротивления устанавливали 100%, и последовательное сопротивление и компенсация для целой клетки проводились автоматически. Токи преобразовывали в цифровую форму при 25 кГц и фильтровали при низких частотах при 12 и 10 кГц для исследований позднего и пикового I_{Na} соответственно. Токи через открытые натриевые каналы автоматически записывали и помещали в базу данных Sophion Bioscience Oracle (Sophion Bioscience, Копенгаген, Дания). Анализ проводили при помощи анализа QPatch и программных средств баз данных, и данные обобщали в Excel.

Маточные растворы соединений получали традиционным образом в Gilead Sample Bank в пластиковых пробирках в концентрации 10 mM в диметилсульфоксиде (ДМСО). В некоторых случаях, если соединения были нерастворимы в ДМСО, их получали в 100% этаноле. Маточные растворы при необходимости обрабатывали ультразвуком. Внеклеточный раствор для скрининга позднего I_{Na} состоял из 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 1,8 mM $CaCl_2$, 0,75 mM $MgCl_2$ и 5 mM HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи NaOH. Внутриклеточный раствор, используемый для перфузии внутрь клеток, для исследований позднего I_{Na} и пикового I_{Na} содержал: 120 mM CsF, 20 mM CsCl, 5 mM ЭГТА, 5 mM HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи CsOH. соединения разбавляли во внеклеточном растворе до 1 мкМ в стеклянных пробирках, затем переносили в планшеты со стеклянными лунками перед автоматическим добавлением к клеткам. 0 mM внеклеточный раствор (ONa-ECF), используемый в конце каждого эксперимента исследований позднего I_{Na} и пикового I_{Na} для измерения базовой линии, содержал 140 mM N-метил-D-глюкомина, 4 mM KCl, 1,8 mM $CaCl_2$, 0,75 mM $MgCl_2$ и 5 mM HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи HCl.

Скрининговое исследование позднего I_{Na} .

Для исследования позднего I_{Na} натриевые каналы активировали каждые 10 с (0,1 Гц) путем деполяризации клеточной мембраны до -20 мВ в течение 250 мс при исходном потенциале -120 мВ. В ответ на скачок напряжения -20 мВ типичные токи натрия $Na_v1.5$ быстро активируются в виде пикового отрицательного тока, а затем деактивируются практически полностью в течение 3-4 мс.

Соединения исследовали для определения их активности блокирования позднего тока натрия. Поздний ток I_{Na} вырабатывали путем добавления 10 мкМ тефлутрина (пиретроид) к внешнеклеточному раствору при снятии токов Na. Для подтверждения блокирования позднего I_{Na} , наблюдаемого с помощью автоматического способа скрининга, использовали второй активатор позднего I_{Na} (ATX II) и ручной способ пэтч-клампа. ATX II и тефлутрин занимают дискретные неперекрывающиеся сайты связывания и изменяют функцию канала Na^+ различным образом с увеличением позднего I_{Na} . Было обнаружено, что исследованные соединения в целом ингибируют активированный поздний I_{Na} , вызванный активатором позднего I_{Na} . Для целей скрининга поздний I_{Na} определяли как среднее значение токов в диапазоне от 225 до 250 мс после скачка до -20 мВ для активации каналов Na. После определения конфигурации для снятия показаний целой клетки активаторы позднего I_{Na} добавляли в каждую лунку 4 раза в течение 16-17 мин, таким образом, поздний компонент тока Na достигал стабильного значения. соединения затем добавляли (как правило, в концентрации 1 мкМ) в присутствии активатора позднего I_{Na} трижды в течение

ние 7 или 8 мин. Измерения проводили после окончания третьего добавления соединения, значения нормировали к уровню тока после полного удаления Na^+ из внеклеточного раствора и после двух добавлений ONa-ECF . Результаты представлены в виде блокировки в процентах позднего I_{Na} . При исследовании в анализе, описанном выше, с 10 мкМ тефлутрина, активирующего поздний I_{Na} , например, Соединение II-105 ингибировало (или снижало) поздний ток натрия на 45% (см. табл. 1 с дополнительными данными для соединения). Ингибирование позднего I_{Na} сердечной изоформы $\text{hNa}_v1.5$ подтверждает возможность применения соединений согласно изобретению для лечения предсердной аритмии, желудочковой аритмии, сердечной недостаточности (включая застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность), стенокардии Принцметала (вариантной стенокардии), стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии, стенокардии, вызванной физическими нагрузками, застойного заболевания сердца, ишемии, рецидивирующей ишемии, реперфузионного повреждения, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, заболевания периферических артерий, легочной гипертензии и перемежающейся хромоты.

Скрининговое исследование пикового I_{Na} .

Также исследовали действие соединений в некоторых других исследованиях, включая действие на пиковый I_{Na} . Сильная разница между концентрациями исследуемого соединения для снижения позднего и пикового I_{Na} полезна для отделения требуемого эффекта снижения электрической и механической дисфункции, вызванной поздним I_{Na} , и нежелательного эффекта снижения пикового I_{Na} , которое может привести к снижению или блокированию электрического возбуждения в сердце. Полагают, что соединения формулы I позволяют предотвратить значительное блокирование пикового I_{Na} . Так как пиковый I_{Na} в клетках, используемых в описании, может быть очень большим, что приводит к образованию артефактов при снятии показаний, концентрацию Na^+ в растворе снижали до 20 мМ и добавляли непроницаемый катион для компенсации удаленных ионов Na^+ для поддержания осмотической концентрации и ионной силы раствора (см. подробное описание растворов ниже). Анализ пикового I_{Na} , как правило, требует поправки на снижение количества ионов Na^+ перед определением блокировки (в %) пикового тока исследуемыми соединениями.

Было разработано отдельное скрининговое исследование пикового I_{Na} для обеспечения определения действия соединений на пиковый I_{Na} при низких и высоких частотах стимуляции для определения соединений, которые имеют высокую селективность для блокировки I_{Na} , но не блокируют пиковый I_{Na} . Стимуляцию с низкой частотой (0,1 Гц) использовали для определения действия соединения в том случае, если канал находится большую часть времени в состоянии покоя (в закрытом состоянии), что дает информацию о тонической блокировке (ТВ). Стимуляцию с высокой частотой (3 Гц) использовали для измерения блокировки канала в том случае, если он большую часть времени находится в активированном и деактивированном состоянии, что позволяет измерить блокировку каналов, находящихся в активном состоянии (UDB). Блокировка каналов, находящихся в активном состоянии, относится к увеличению блокировки с увеличением частоты активации потока. Блокировка сердечного пикового I_{Na} соединениями согласно настоящему изобретению увеличивается с увеличением частоты стимуляции от 0,1 до 1-5 Гц (частоты, встречающиеся либо в нормальном сердце, либо при тахикардии). Следовательно, ожидают, что снижение пикового I_{Na} соединениями согласно изобретению будет выше при большей частоте сердцебиений, например, частоте при тахикардии, чем при нормальной частоте сердцебиений. Как следствие, соединения согласно изобретению могут снижать избыток Na^+ и Ca^{2+} вследствие позднего I_{Na} и аномальной электрической активности и электрической проводимости в миокарде, то есть аритмии, особенно при ишемии.

Исходный потенциал, составляющий -100 мВ, и стимуляцию с частотой 3 Гц выбирали таким образом, чтобы контрольное соединение обладало небольшим, но детектируемым действием в экспериментальных условиях и, тем самым, обеспечивало возможность прямого сравнения новых соединений с контрольным. Внеклеточный раствор для скрининга пикового I_{Na} для измерения базовой линии содержал 140 мМ N-метил-D-глюкамина, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl_2 , 0,75 мМ MgCl_2 и 5 мМ HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи HCl. Внутриклеточный раствор, применяемый для анализа пикового I_{Na} , был таким же, как указанный для анализа позднего I_{Na} (см. выше).

В исследовании пикового I_{Na} каналы Na^+ активировали путем деполяризации клеточной мембраны до 0 мВ в течение 20 мс при исходном потенциале -100 мВ. После определения конфигурации цельной клетки для снятия показаний каналы открывали путем стимуляции с низкой частотой (0,1 Гц) в течение 7 мин, таким образом можно отслеживать снятие сигнала и определять степень стабилизации сигнала. После периода стабилизации частоту стимуляции увеличивали до 3 Гц на 2 мин, а затем возвращали до 0,1 Гц. Так как стимуляция с частотой 3 Гц вызывает небольшое снижение пикового тока даже в отсутствие соединения, применяли этот внутренний контроль для каждой клетки, когда соединение отсутствует, для поправки результатов, полученных при стимуляции с частотой 3 Гц, когда соединение присутствует. После стимуляции с частотой 3 Гц в контролируемых условиях клетки оставляли восстанавливаться в течение 200 с перед добавлением соединения. Исследуемое соединение исследовали при 1 или 3 мкМ (в зависимости от % блокировки позднего I_{Na} при 1 мкМ) добавляли трижды через 60-секундные интервалы, стимулируя открытие каналов с частотой 0,1 Гц для исследования прогресси-

рования ТВ. После третьего добавления соединения следовал 320-секундный период ожидания для установления равновесия, затем начинали вторую стимуляцию с частотой 3 Гц. ТВ измеряли перед второй стимуляцией с частотой 3 Гц. ТВ и UDB анализировали с учетом поправки на снижение концентрации ионов Na^+ в случае пикового I_{Na} , а UDB рассчитывали путем компенсации небольшого, зависящего от активации каналов, действия стимуляции на пиковый I_{Na} в отсутствии соединения. Соединение II-105 имело ТВ пикового I_{Na} 9% и UDB пикового I_{Na} 11%, обе измеренные при 1 мкМ.

Приведенные выше данные демонстрируют селективность соединения II-105 в отношении блокировки поздний I_{Na} по сравнению с пиковым I_{Na} (45% против 9% для пикового I_{Na} ТВ; и 45% против 11% для пикового I_{Na} UDB) и позволяют предположить, что Соединение II-105 будет проявлять минимальное действие или не проявлять действия на проводимость через сердце (которое запускается пиковым I_{Na}) при концентрациях, эффективно блокирующих поздний I_{Na} .

Скрининговое исследование hERG.

Также исследовали действие соединений в отношении блокировки K^+ канала hERG. По меньшей мере 3-5-кратная разница, предпочтительно 10-кратная разница между значениями IC_{50} соединений, ингибирующих поздний I_{Na} (более сильный) и hERG (менее сильный), означает, что соединение вряд ли вызовет удлинение интервала QT и/или окажет проаритмическое действие в концентрациях, необходимых для уменьшения позднего I_{Na} .

Проводили скрининг соединений для исследования их активности в отношении блокировки калиевого канала hERG в AVIVA Biosciences (Сан-Диего, Калифорния, США). Канал hERG гетерологически экспрессировали в линии клеток CHO (яичник китайского хомячка). Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, и стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи 500 мкг/мл G418 в культуральной среде. Клетки собирали для исследования в системе для автоматизированного пэтч-клампа PatchXpress 7000A с Accumax (Innovative Cell Technologies, Сан-Диего, Калифорния) для выделения отдельных клеток.

Для электрофизиологических записей использовали следующие растворы. Внешний раствор содержал: 2 мМ CaCl_2 ; 2 мМ MgCl_2 ; 4 мМ KCl; 150 мМ NaCl; 10 мМ глюкозы; 10 мМ HEPES (pH 7,4 с 1 М NaOH; осмолярность ~310 мосм). Внутренний раствор содержал: 140 мМ KCl, 10 мМ MgCl_2 , 6 мМ EGTA, 5 мМ HEPES, 5 мМ АТФ (pH доводили до 7,25 при помощи KOH; осмолярность ~295 мосм).

Активация каналов hERG происходила тогда, когда сначала происходил скачок напряжения до -50 мВ на 300 мс с исходного потенциала -80 мВ и затем скачок до 20 мВ на 5 с. При значении 20 мВ указанные каналы открывались и практически полностью инактивировались, поэтому токи были относительно малыми. После возвращения к значению -50 мВ от 20 мВ, токи hERG временно становились намного сильнее, так как инактивация быстро прекращалась и затем канал закрывался. Первый скачок до -50 мВ на 300 мс использовали как уровень фона для измерения пиковой амплитуды во время скачка до -50 мВ после активации каналов. Пиковый следовой ток при -50 мВ измеряли в контрольных условиях и после добавления соединения, причем каждая клетка также выступала в качестве собственного контроля.

Все соединения готовили в форме маточных растворов в 10 мМ ДМСО в стеклянных пробирках. Маточные растворы перемешивали путем интенсивного перемешивания на вортексе и обработки ультразвуком в течение примерно 2 мин при комнатной температуре. Для исследования соединения разбавляли в стеклянных флаконах с применением стадии промежуточного разбавления в чистом ДМСО и последующего разбавления до рабочих концентраций во внешнем растворе. Растворы готовили не более чем за 20 мин до использования.

Для электрофизиологических записей, после достижения конфигурации "целая клетка", за клетками наблюдали в течение 90 с до достижения ими стабильности, после чего промывали внешним раствором в течение 66 с. Затем к клеткам применяли протокол напряжения, описанный выше, каждые 12 с и на протяжении всей процедуры. Только клетки со стабильными показаниями, отвечающие обозначенным гигиеническим нормам, допускались до процедуры добавления соединения согласно настоящему изобретению.

Первым к клеткам добавляли внешний раствор, содержащий 0,1% ДМСО (носитель), для достижения амплитуды контрольного пикового тока. После стабилизации тока в течение 3-5 мин, добавляли 1 мкМ и затем 10 мкМ исследуемых соединений. Каждую концентрацию соединения добавляли 4 раза, и клетки держали в тестовом растворе до тех пор, пока действие соединения не достигало стационарного состояния, или максимум в течение 12 мин. После добавления исследуемого соединения добавляли положительный контроль (1 мкМ цизаприда), который должен был блокировать >95% тока для признания эксперимента действительным. Осуществляли вымывание в отделении с внешним раствором, пока восстановление тока не достигало стационарного состояния. Данные анализировали при помощи программного обеспечения DataXpress и связанного с ним сервера баз данных, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Саннивейл, США) и Origin 7 (Originlab Corp.). В вышеуказанном исследовании Соединение II-105 ингибировало (или снижало) активность калиевого канала hERG на <10% при концентрации 1 мкМ (см. табл. 1 для дополнительных данных по соединению).

Соединения исследовали с применением вышеописанных методов анализа. Данные были получены при исследовании перечисленных соединений при концентрации 1 мкМ в исследованиях позднего и пи-

кового I_{Na} (и при других требуемых концентрациях) и при 1 и 10 мкМ в исследовании канала hERG.

Таблица 1

Результаты исследований позднего I_{Na}

№	Поздний I_{Na} 1 мкМ	Пиковый ТВ 1 мкМ	Пиковый UDВ 1 мкМ
II-1	25		
II-3	15		
II-4	30		
II-5	26		
II-6	16		
II-7	34		
II-8	21		
II-10	43	9	2
II-11	23		
II-12	21		
II-13	18		
II-14	47	7	6
II-15	48	8	8
II-16	19		
II-17	59	47	46
II-19	21		
II-21	18		
II-22	30		
II-23	25		
II-24	23		
II-25	25		
II-31	51	9	8
II-33	46	10	13

II-35	25		
II-39	16		
II-41	17		
II-42	34		
II-43	23		
II-44	39		
II-45	27		
II-46	25		
II-47	60	13	45
II-48	47	13	53
II-49	63	28	44
II-50	48	5	19
II-51	20		
II-54	51	13	20
II-57	55	50	41
II-59	15		
II-61	41		
II-62	49	10	14
II-64	55	12	19
II-65	19		
II-67	22		
II-68	17		
II-69	33		
II-70	37		
II-71	12		

II-72	60	22	34
II-73	42		
II-74	12		
II-75	68	45	59
II-77	21		
II-83	31		
II-87	22		
II-88	41		
II-89	28		
II-91	54	8	11
II-92	34		
II-95	19		
II-97	36		
II-98	39		
II-102	21		
II-104	21		
II-105	45	9	11
II-106	18		
II-107	18		
II-110	35		
II-113	27		
II-115	21		
II-117	37		
II-122	19		
II-123	21		

II-124	17		
II-129	33		
II-133	23		
II-134	69	38	34
II-135	32		
II-136	30		
II-137	54	28	26
II-138	47	16	23
II-139	31		
II-140	32		
II-141	73	40	40
II-142	19		
II-143	65		
II-144	68	34	41
II-145	19		
II-146	36		
II-147	54	13	6
II-148	17		
II-150	27		
II-151	51	13	14
II-152	23		
II-153	56	15	13
II-154	25		
II-155	38	13	11
II-156	48	23	13

II-157	43	13	16
II-158	58	34	26
II-159	28		
II-160	48		
II-162	20		
II-163	28		
II-164	75		
II-165	56	15	30
II-166	53	20	34
II-167	56	20	25
II-168	44	36	47
II-169	65	23	23
II-170	66	36	31
II-171	24		
II-172	33		
II-174	48	7	18
II-175	53	21	16
II-176	68	45	44
II-177	22		
II-178	19		
II-179	21		
II-186	55	20	30
II-187	62	9	21
II-189	53	23	28
II-190	18		

II-191	25		
II-192	15		
II-193	70		
II-194	63		
II-195	66		
III-1	33		
III-4	35		
III-10	29		
III-11	20		
III-12	39	10	17
III-15	50	19	18
III-23	26		
III-24	17		
III-29	48	11	14
III-30	16		
III-32	22		
III-33	37		
III-37	41		
III-38	28		
III-40	22		
III-50	24		
III-58	26		
IV-4	14		
V-1	24		
V-3	23		

V-5	49	5	5
VI-4	36		
VI-11	19		
VI-26	28		
VI-30	40		
VI-31	61	50	42
VI-32	66	28	26
VI-36	47		
VI-37	48		
VIII-4	61	12	19
VIII-5	32		
VIII-6	38		
VIII-7	59		
VIII-8	47		
VIII-9	50		
VIII-10	25		
VIII-11	42		
IX-2	22		
IX-3	27		
X-8	50	6	10
X-11	48	17	20
X-12	26		
XII-1	53	25	21
XII-2	57	45	64
XII-3	44	51	79

XII-5	25		
XII-8	36		
XII-9	22		
XII-10	45	13	20
XII-11	55	25	24
XII-14	26		
XIII-1	16		
XIII-2	19		
XIII-3	17		
XIII-4	51	8	9
XIII-6	60	8	8
XIII-10	22		

Результаты исследований, показанные в табл. 1, подтверждают, что исследуемые соединения обладают активностью модуляторов позднего тока натрия, например, за счет ингибирования (или снижения) позднего тока натрия.

Согласно некоторым вариантам реализации действие соединения формулы I является специфическим к позднему току натрия, при этом соединения имеют небольшую активность или неактивны в отношении одного или более другого ионного канала. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации соединения, имеющее активность в отношении снижения позднего тока натрия, имеет небольшую активность или неактивно в отношении пикового тока натрия. Согласно конкретным вариантам реализации соединения, имеющее активность в отношении снижения позднего тока натрия, также имеет небольшую активность или не активно в отношении калиевого канала hERG.

В табл. 2 представлены результаты сравнения способности соединения II-73 и ранолазина блокировать поздний и пиковый ток $hNa_v 1.5 Na^+$ и K^+ ток hERG. Данные из табл. 2 были получены в сходных, но не обязательно одновременных экспериментах.

Таблица 2

	IC ₅₀ мкМ			Соотношение IC ₅₀ (крат.)	
	Поздний INa	Пиковый INa	hERG	Пиковый INa/Поздний INa	hERG/Поздний INa
II-73	0,6 ± 0,1	52 ± 5	5,7 ± 0,6	87	10
Ранолазин	6,7 ± 1,4	428 ± 33	13,4 ± 0,5	64	2

Приведенные выше данные позволяют предположить, что соединение из Примера II-73 имеет сравнимые или улучшенные свойства в отношении исследуемых параметров.

Исследование Ca^{2+} канала L-типа – ChanTest.

Проводили скрининг выбранных соединений на предмет блокировки сердечного Ca^{2+} канала L-типа (hCav1.2, кодируемый геном CACNA1C человека и коэкспрессируемый с субъединицей бета-2, кодируемой геном CACNB2 человека, и альфа2дельта1, кодируемой геном CACNA2D1). Ca^{2+} канал гетерологически экспрессировали в линии клеток CHO (яичник китайского хомячка). Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, и стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи подходящих выбранных антибиотиков в культуральной среде. Клетки собирали для исследования в системе для автоматизированного пэтч-клампа PatchXpress (модель 7000A, Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния), дважды промывая их сбалансированным солевым раствором Хэнка, обрабатывая клетки трипсином и ресуспендируя их в культуральной среде ($4-6 \times 10^6$ клеток в 20 мл). Клетки в суспензии оставляли для восстановления на 10 мин в инкубаторе для тканевых культур при температуре 37°C с влажностью воздуха 95% в атмосфере 5% CO₂.

Для электрофизиологических записей использовали следующие растворы. Внешний раствор содержал: 137 mM NaCl, 4 mM KCl, 1,8 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM глюкозы, 10 mM HEPES (pH 7,4 с NaOH). Внутренний раствор содержал: 130 mM Cs аспартат, 5 mM MgCl_2 , 10 mM EGTA, 4 mM АТФ, 0,5 mM ГТФ, 10 mM HEPES, (pH доводили до 7,2 при помощи N-метил-D-глюкамина).

Носитель применяли к интактным клеткам ($n \geq 2$, где n = количество клеток) со временем экспозиции 5-10 мин. Каждую замену раствора производили четырехкратно. В конце каждого эксперимента добавляли пропитывающую концентрацию нифедипина (10 мкМ) для блокировки тока hCav1.2 . Ток утечки вычитали из общих записей мембранных токов цифровым путем.

Маточные растворы исследуемых соединений готовили путем добавления диметилсульфоксида (ДМСО) и хранили в замороженном виде. Каждый маточный раствор исследуемого соединения в ДМСО обрабатывали ультразвуком (модель 2510/5510, Branson Ultrasonics, Дэнбери, Коннектикут) при комнатной температуре в течение по меньшей мере 20 мин для облегчения растворения. Концентрации исследуемых соединений готовили каждый день заново путем разбавления маточных растворов в стандартном внеклеточном физиологическом растворе (см. выше). Максимальный процент ДМСО, добавляемого с соединением, составлял 0,1%. Все исследуемые растворы соединений и контрольные растворы помещали в 96-луночные плашки для соединений со стеклянными лунками, после чего загружали в PatchXpress.

Две концентрации (1, 10 мкМ) каждого исследуемого соединения наносили на интактные клетки ($n \geq 2$, где n = количество клеток/концентрация) с 5-минутными интервалами при помощи одноразовых полиэтиленовых носиков для микропипеток. соединения в каждой концентрации добавляли к клеткам четырехкратно. Общая длительность воздействия каждой концентрации исследуемого соединения составляла 5 мин.

Начальную и стабильную блокировку каналов hCav1.2 ($\alpha 1\text{C}/\beta 2/\alpha 2\delta$) измеряли с применением стимульного напряжения, состоящего из тестового импульса, вызывающего деполяризацию (длительность 200 мс; амплитуда 10 мВ), с 10-секундными интервалами, начиная с исходного потенциала 80 мВ. Пиковый ток измеряли во время шага до 10 мВ.

В вышеуказанном исследовании соединение II-73 блокировало поздний ток hCav1.2 на 14% и пиковый ток на 32% при концентрации 1 мкМ. При концентрации 10 мкМ Соединение II-73 блокировало поздний ток hCav1.2 на 47% и пиковый ток на 79%.

Пример 263.

Соединения согласно настоящему изобретению, блокирующие сердечный поздний I_{Na} , также могут опосредовать UDB других изоформ Na^+ канала, включая основные изоформы Na^+ канала в болевых нервных волокнах периферической нервной системы,

$\text{Na}_v1.7$ и 1.8. соединения согласно настоящему изобретению, блокирующие указанные каналы, также можно применять для уменьшения невропатической боли.

Согласно конкретным вариантам реализации соединение имеет высокую селективность в отношении модуляторной активности позднего натриевого тока по сравнению с активностью одного или более других ионных каналов. Селективность соединения может быть определена при помощи определения уменьшения (в %) позднего натриевого тока под влиянием соединения согласно изобретению, как было измерено в анализе, описанном выше. Процент уменьшения активности одного другого ионного канала, такого как калиевый канал hERG , под влиянием соединения согласно изобретению определяли, как описано выше. Селективность определяли путем измерения соотношения (процента уменьшения позднего натриевого тока) к (проценту уменьшения другого ионного тока). Анализы, проводимые для измерения активности в этом отношении, должны проводиться так же, как описано выше, с применением соединения согласно настоящему изобретению в концентрации 10 мкМ (или по верхнему пределу растворимости, если значение меньше). Согласно конкретным вариантам реализации селективность соединения согласно настоящему изобретению составит по меньшей мере 5:1, например по меньшей мере 6:1, по меньшей мере 7:1, по меньшей мере 8:1, по меньшей мере 9:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 12:1, по меньшей мере 15:1, по меньшей мере 20:1 или по меньшей мере 25:1, при сравнении процента уменьшения позднего натриевого тока с процентом уменьшения одного из пиковых натриевых токов, током калиевого канала hERG . Данные по селективности могут быть вычислены на основании значений, представленных в примерах выше.

Доказана роль тетродоксин-чувствительного $\text{Na}_v1.7$ в патогенезе боли. В данном анализе проводили исследование действий соединений согласно настоящему изобретению на пиковый Na^+ ток (I_{Na}) $\text{hNa}_v1.7$ ($\text{hNa}_v1.7 + \beta 1$ -субъединицы) с применением метода пэтч-клампа в конфигурации "целая клетка", как описано ранее (Rajamani et al., 2009). Клетки непрерывно выдерживали в минимально обогащенной среде (MEM) (Gibco-Invitrogen, Карлсбад, Калифорния), дополненной 10% термоинактивированной фетальной бычьей сывороткой, 1% пенициллин-стрептомицином, 600 мкг/мл генетицина (Gibco-Invitrogen), 2 мкг/мл бластоцидина (Calbiochem, Нью Джерси, США), и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в воздухе. Для снятия показаний $\text{hNa}_v1.7$ I_{Na} , клетки НЕК-293 обливали внеклеточным раствором, содержащим: 140 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 1 mM MgCl_2 , 1 mM CaCl_2 , pH 7,4 (с NaOH). Пэтч-пипетки наполняли внутренним раствором, содержащим: 140 mM CsF, 10 mM NaCl, 1 mM

EGTA, 10 mM HEPES, pH 7,3 (с CsOH).

Показания I_{Na} целой клетки снимали, как описано ранее (Rajamani et al., 2009), с применением амплификатора Axopatch 200B (Molecular Devices, Санниэйл, США). Сигналы фильтровали при 5 кГц и измеряли при 20 кГц. Пэтч-пипетки изготавливали с применением боросиликатного стекла (World Precision Instruments, Сарасота, США) с применением микропипеточного пуллера (Dagan Corporation, Миннеаполис, США). Смещение потенциала зануляли перед присоединением пипетки к клетке, и напряжение не корректировали с учетом диффузного потенциала. При всех снятиях показаний в 75-80% последовательного сопротивления была достигнута компенсация, таким образом, максимальная погрешность напряжения составляла ~5 мВ, а токи утечки вычитали при помощи инструмента P/4. Применяли программное обеспечение pCLAMP 10.0 (Molecular Devices) для создания кламп-протоколов напряжения и сбора данных. Мембранный потенциал сохраняли на отметке -100 или -120 мВ и проводили диализ клетки раствором из пипетки в течение 5-7 мин перед снятием показаний тока для того, чтобы избежать времязависимых сдвигов воротного механизма в Na^+ канале в течение первых нескольких минут после разрыва пэтча. Во всех экспериментах температуру экспериментальных растворов поддерживали на значении $20 \pm 1^\circ C$ при помощи биполярного регулятора температуры CL-100 (Warner Instruments, Хемден, США).

Данные анализировали при помощи программного обеспечения Clampfit и Microcal Origin (MicroCal, Нортгемптон, США).

В вышеуказанном исследовании соединение II-73 блокировало изоформу $hNa_v1.7$ натриевого канала с IC_{50} 5,2 мкМ при частоте 10 Гц. Соединение II-73 блокировало изоформу $hNa_v1.8$ натриевого канала с $IC_{50} > 10$ мкМ при частоте 10 Гц. При более высокой частоте 25 Гц соединение II-73 блокировало обе изоформы $hNa_v1.7$ и $hNa_v1.8$ с IC_{50} 1,1 и 1,5 мкМ соответственно. Ингибирование изоформ $hNa_v1.7$ и $hNa_v1.8$ или ингибирование обоих каналов при стимуляции на указанных частотах подтверждает возможность применения соединений согласно настоящему изобретению для уменьшения невропатической боли.

Пример 264.

Экспрессия кДНК $Na_v1.2$ человека.

Все эксперименты с $Na_v1.1$ человека проводили, как описано (Kahlig, et al., PNAS, 105: 9799-9804). Кратко, экспрессию $hNa_v1.1$ достигали путем временной трансфекции с использованием реагента Qiagen Superfect (5,5 мкг ДНК трансфецировали при соотношении масс плазмид 10:1:1 для $\alpha_1:\beta_1:\beta_2$). β_1 и β_2 кДНК человека клонировали в плазмиды, содержащие маркерные гены DsRed (DsRed-IRES2-h β_1) или eGFP (eGFP-IRES2-h β_2), фланкирующие участок внутренней посадки рибосомы (IRES).

Электrofизиология.

Показания "вольт-клампы" целой клетки использовали для измерения биофизических свойств WT и мутантных каналов $Na_v1.1$, описанных выше (Kahlig, 2008). Для записи $hNa_v1.1$ I_{Na} клетки HEK-293 заливали раствором, содержащим: 145 mM NaCl, 4 mM KCl, 1.8 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM декстрозы, 10 mM HEPES, с pH 7,35 и осмотической концентрацией 310 мосм/кг. Промывочный (контрольный) раствор содержал: 110 mM CsF, 10 mM NaF, 20 mM CsCl, 2 mM EGTA, 10 mM HEPES, с pH 7,35 с осмотической концентрацией 300 мосм/кг. Клетки оставляли стабилизироваться на 10 мин после определения конфигурации целой клетки перед измерением тока. Последовательное сопротивление компенсировали на 90% для достоверного достижения рабочего потенциала в течение нескольких микросекунд с погрешностью напряжения <2 мВ. Токи утечки вычитали в реальном времени при помощи он-лайн инструмента P/4, все токи фильтровали при низких частотах через фильтр Бесселя при 5 кГц и переводили в цифровую форму при 50 кГц.

Для исследования активированных каналов клетки стимулировали при помощи последовательностей деполяризующих импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 и 25 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Затем токи нормировали к пиковому току, определенному в ответ на первый импульс каждой частотной последовательности. Для исследований тонической блокировки пиковый ток и незатухающий ток в ответ на 200 мс деполяризацию до -10 мВ (0,2 Гц) оценивали после вычета токов, полученных в присутствии и отсутствии 0,5 мкМ тетродотоксина (TTX). Натриевый ток, называемый поздним I_{Na} в периферийной нервной системе, обычно называют незатухающим I_{Na} в ЦНС. Незатухающий ток рассчитывали во время последних 10 мс 200-мс стадии. Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, Калифорния, США), Excel 2002 (Microsoft, Сигэтл, Вашингтон, США) и OriginPro 7.0 (OriginLab, Нортгемптон, Массачусетс, США). Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ СКО.

Фармакология *in vitro*.

Маточный раствор 10 mM соединения формулы I получали в 0,1 M HCl или ДМСО. Свежее разбавление соединения формулы I в промывочном растворе проводили в каждый день эксперимента, pH повторно доводили до 7,35 при необходимости. Конечную концентрацию ДМСО поддерживали при 0,1% во всех растворах. Непосредственное добавление раствора для перфузии в зафиксированные клетки проводили с применением системы Perfusion Pencil (Automate, Беркли, Калифорния). Прямую перфузию в

клетку проводили за счет силы тяжести со скоростью 350 мкл/мин с применением иглы 250 мкм. Эта система удерживает зафиксированную клетку внутри перфузионного потока и обеспечивает полный обмен раствора в течение 1 с. Перфузию зафиксированной клетки проводили непрерывно, начиная непосредственно после определения конфигурации целой клетки. Контрольные токи измеряли во время перфузии контрольного раствора. При необходимости, кривые зависимости ингибирования от концентрации строили с применением уравнения Хилла: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{(\log IC_{50}-I)*k}]$, где IC_{50} представляет собой концентрацию, обеспечивающую полуингибирование, и k представляет собой коэффициент Хилла.

Растворы, содержащие соединения согласно изобретению, подвергали перфузии за 3 мин до снятия данных для достижения равновесия (тонического) блокирования лекарственным средством. Тоническую блокировку пикового тока измеряли в указанном стационарном состоянии. Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния.

Фармакология *in vivo*.

Самцов крыс линии Спраг-Дуули с канюлированными яремными венами (250-350 г, Charles River Laboratories, Холлистер, Калифорния) использовали для исследования проникновения в мозг соединений согласно настоящему изобретению *in vivo*. Использование животных одобрено комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных, Gilead Sciences. Трех крысам на группу инфузирова́ли внутривенно соединение согласно настоящему изобретению в солевом растворе в количестве 85,5 мкг/кг/мин. Через 1, 2,5 или 5 ч животных умерщвляли для сбора плазмы и мозга, концентрации соединения согласно настоящему изобретению измеряли путем жидкостной хроматографии, сопряженной с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Ткани мозга гомогенизировали в 5% фториде натрия, подкисленном 1% 2Н НСl (конечный гомогенат разбавляли в 3 раза). Образцы гомогенатов плазмы и мозга (50 мкл) осаждали совместно с дейтерированным D3-ранолазином, используемым в качестве внутреннего стандарта, перемешивали на вортексе и центрифугировали. Надосадочную жидкость (50 мкл) переносили и разбавляли водой (450 мкл) перед инъекцией (10 мкл). Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD и колонке Luna C 18(2), 3 мкм, 20×2,0 мм с мобильной фазой, состоящей из воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (раствор А) и ацетонитрила (раствор В), проводили в изократических условиях (75% раствора А, 25% раствора В, расход 0,300 мл/мин). Масс-спектрометрические анализы проводили на масс-спектрометре API3000 (Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния) с рабочим режимом определения положительно заряженных ионов с MRM переходом 428,1 >98. Соотношения содержания ранолазина в мозге и плазме рассчитывали для каждого образца в виде нг ранолазина/г мозга, отнесенные к нг ранолазина/мл плазмы.

Пример 265.

Экспрессия кДНК Na_v1.2 человека.

Клетки яичников китайских хомячков (CHO), стабильно трансфицированные кДНК дикого типа (WT), использовали для исследования токов Na⁺. Если не отмечено иное, все реагенты приобретали в Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США).

Электрофизиология.

Показатели "вольт-клемп" цельной клетки использовали для измерения биофизических свойств WT. Вкратце, раствор, добавляемый через пипетку, содержал: 110 мМ CsF, 10 мМ NaF, 20 мМ CsCl, 2 мМ EGTA, 10 мМ HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 300 мосм/кг. Промывочный (контрольный) раствор содержал: 145 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ декстрозы, 10 мМ HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 310 мосм/кг. Клетки оставляли стабилизироваться на 10 мин после определения конфигурации целой клетки перед измерением тока. Последовательное сопротивление компенсировали на 90% для достоверного достижения рабочего потенциала в течение нескольких микросекунд с погрешностью напряжения <2 мВ. Токи утечки вычитали в реальном времени при помощи он-лайн инструмента P/4, все токи фильтровали при низких частотах через фильтр Бесселя при 5 кГц и переводили в цифровую форму при 50 кГц.

Для ясности типичные линейные токи фильтровали независимо при низких частотах при 50 Гц. Использовали специфические протоколы "вольт-клемп", обеспечивающие активацию канала, быструю деактивацию и доступность в течение повторных стимуляций. Результаты представлены в виде среднего значения ± СКО.

Тоническую блокировку пикового тока измеряли с применением шага до -10 мВ (20 мс) при исходном потенциале -120 мВ (0.2 Гц). Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния, которые затем использовали для вычисления оффлайн и анализа.

Для исследования активированных каналов клетки стимулировали при помощи последовательностей деполяризующих импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Затем токи нормировали к пиковому току, определенному в ответ на первый импульс каждой частотной последовательности. Для исследований тонической блокировки пиковый ток оценивали в ответ на 20 мс деполяризацию до -10 мВ (0,2 Гц). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Юнион Сити, Калифорния, США), Excel 2002 (Microsoft, Сигэтл, Вашингтон, США) и OriginPro 7.0 (OriginLab, Нортгемптон, Массачусетс, США). Результаты приведены как среднее $\pm$ СКО.

Фармакология *in vitro*.

Маточные растворы, содержащие 10 мМ соединения формулы I, получали в 0,1 М HCl или ДМСО. Свежее разбавление соединений формулы I согласно настоящему изобретению в промывочном растворе проводили в каждый день эксперимента, pH при необходимости повторно доводили до 7,35. Конечную концентрацию ДМСО поддерживали при 0,1% во всех растворах. Непосредственное добавление раствора для перфузии в зафиксированные клетки проводили с применением системы Perfusion Pencil (Automate, Беркли, Калифорния). Прямую перфузию в клетку проводили за счет силы тяжести со скоростью 350 мкл/мин с применением иглы 250 мкм. Эта система удерживает зафиксированную клетку внутри перфузионного потока и обеспечивает полный обмен раствора в течение 1 с. Перфузию зафиксированной клетки проводили непрерывно, начиная непосредственно после определения конфигурации целой клетки. Контрольные токи измеряли во время перфузии контрольного раствора.

Перфузию растворов, содержащих ранолазин, проводили в течение 3 мин перед определением токов для достижения равновесной (тонической) блокировки лекарственным средством. Тоническую блокировку пикового тока измеряли в указанном стационарном состоянии. Три последовательных значения остаточных токов усредняли с получением среднего тока для каждого определяемого состояния. Средние значения остаточных токов учитывали независимо и использовали для оффлайн-анализа. Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния, которые использовали для вычитания и анализа оффлайн. При необходимости, кривые зависимости ингибирования от концентрации строили с применением уравнения Хилла: $I/I_{\max} = 1/[1 + 10^{(\log IC_{50} - I) \times k}]$, где IC_{50} представляет собой концентрацию, которая приводит к половинному ингибированию, а k представляет собой угловой коэффициент (коэффициент Хилла).

Результаты.

С помощью указанных выше способов можно продемонстрировать, что соединения согласно настоящему изобретению являются селективными для ингибирования сердечного позднего тока I_{Na} без ингибирования пикового и низкочастотного токов изоформ головного мозга $Na_v1.1$ и $Na_v1.2$. соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать очень высокочастотный $Na_v1.1$ и $Na_v1.2$ или демонстрируют зависимость от напряжения блокировку мутантного $Na_v1.1$ и $Na_v1.2$, наблюдаемого у эпилептических пациентов. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять ингибирующую активность в отношении панели мутантных каналов $Na_v1.1$, связанных с синдромами эпилепсии и головной боли (мигрени) GEFS+, SMEI и FHM3, что позволяет предположить о способности соединений согласно настоящему изобретению блокировать преимущественно аномально повышенный незатухающий ток, проходящий через указанные мутантные каналы.

В ходе исследования, описанного выше, для изоформ натриевого канала $hNa_v1.1$ и $hNa_v1.2$ соединение II-73 блокировало пиковый ток I_{Na} изоформы натриевого канала $hNa_v1.1$ со значением $IC_{50} > 100$ мкМ при частоте 10 Гц и пиковый ток I_{Na} изоформы натриевого канала $hNa_v1.2$ со значением $IC_{50} > 30$ мкМ при такой же частоте. При более высокой частоте 25 Гц соединение II-73 блокировало обе изоформы $hNa_v1.1$ и $hNa_v1.2$ со значением IC_{50} 3,4 и 10,1 мкМ соответственно. Ингибирование изоформ $hNa_v1.1$ и $hNa_v1.2$ или ингибирование обоих каналов при стимуляции на указанных частотах подтверждает возможность применения соединений согласно настоящему изобретению для лечения пациентов с эпилепсией.

Таблица 3

Результаты исследования позднего I_{Na}

№	Поздний I_{Na} *	NAV1.1* UDB-10ГЦ	NAV1.2* UDB-10ГЦ	hERG	RHEART MAPD90_ATX*
II-7	34	0	13		-10
II-10	43	-4	9		
II-14	47	16	19		
II-17	59			<10	
II-22	30	3	15	16	
II-42	34	2	12		-27
II-46	25	2	16		
II-61	41	9	25	<10	-62
II-73	42	10	19	18	-56
II-75	68	35	52		
II-83	31	-2	10	21	
II-88	41	-10	-1	26	-69
II-91	54	-9	-3		
II-98	39	-1	-8	<10	-50
II-105	45	-17	1	<10	
II-110	35	-4	-2	26	
II-117	37	-11	-18	<10	
II-129	33	8	7	17	-49
II-138	47	21	40		
II-143	65	29	44		
II-156	48				-23
III-1	33	-1	-3	<10	-47
V-5	49	-18	3		
VIII-4	61	5	18	30	-25
VIII-6	38	6	20	<10	-49
X-8	50	-12	-14	<10	
XII-1	53	-1	-4		
XII-8	36	11	11		-34

* % ингибирования при 1 мкМ.

Пример 266.

Вызванный ишемией подъем сегмента ST у анестезированных кроликов.

Целью указанного исследования было определение антиишемического действия соединений согласно настоящему изобретению на модели кролика *in vivo*.

Способы.

Самок новозеландских кроликов (3,0-4,0 кг) приобрели в крольчатнике Western Oregon Rabbitry. Животных содержали при цикле смены света и темноты 12 ч с обеспечением стандартного лабораторного корма и воды. Все эксперименты проводили в соответствии с "Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных", опубликованным Национальным научно-исследовательским советом, и с протоколом эксперимента, одобренным Комитетом по содержанию лабораторных животных Gilead Sciences, Inc.

Кроликов анестезировали кетамин (35 мг/кг) и ксилазином (5 мг/кг) путем внутримышечной инъекции (в/м). Проводили трахеотомию и в трахею вводили эндотрахеальную трубку. Проводили вентиляцию легких животного комнатным воздухом с добавлением кислорода при помощи аппарата для

ИВЛ с управлением по давлению (Kent Scientific Corp., Торрингтон, Коннектикут) при дыхательном ритме 40 ударов/мин и пиковым давлением на вдохе 10 мм H₂O, который был настроен на поддержание уровней содержания газов в крови и pH в пределах физиологической нормы (клинический анализатор iSTAT, Heska Corp.; Вокеша, Висконсин). Производили канюлирование левой бедренной артерии для измерения кровяного давления (КД). Также производили забор образцов крови из бедренной артерии. Производили канюлирование внешней яремной вены для введения лекарственного средства/носителя. Осуществляли подкожное введение игольчатых электродов в конечности для снятия поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ). Открывали сердце путем рассечения в 4-ом межреберном пространстве (разрезали 4- и 5-е ребра для обеспечения четкого хирургического обзора). Открывали грудную клетку и формировали перикардальное ложе при помощи четырех ретракторов. Оклюдатором коронарной артерии, состоящим из петли, сделанной из 5 см ПЭ-10 трубки с 6-0 Пролон полипропиленовой хирургической нитью в ней, свободно обхватывали левую переднюю нисходящую артерию (ЛПНА) в месте ее отхождения. Два однополюсных электрода, выполненных из тефлона, покрытого серебряной проволокой, присоединенных к небольшому отрезку фильтровальной бумаги, помещали на поверхность ишемизированных и нормальных участков левого желудочка для снятия эпикардиальной электрокардиограммы. Контрольные электроды помещали в открытый разрез в шее. За температурой тела животного наблюдали при помощи ректального термометра; ее поддерживали на отметке 37-40°C путем изменения температуры поверхности хирургического стола. Вызывали регионарную ишемию (15 мин) путем перевязывания ЛПНА с последующей реперфузией (15 мин), вызванной ослаблением лигатуры. Сердце иссекали в конце эксперимента, и проводили повторное перевязывание ЛПНА. Зону ишемического поражения визуализировали путем введения 1% голубого красителя Эванса в солевом растворе и вычисляли в процентах от общей массы желудочка. Кроликов с зоной ишемического поражения менее 10% или более 25% не включали в данные анализа. Животных произвольно определяли в группы с носителем и тестируемым соединением. Тестируемые соединения растворяли в 5% NMP, 30% PG, 45% PEG 400 и 20% деионизированной воды (dH₂O). Тестируемое соединение вводили путем внутривенного болюсного введения в концентрациях 0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг. Спустя 30 мин подачи соединения вызывали ишемию сердца в течение 15 мин с последующей реперфузией в течение 15 мин.

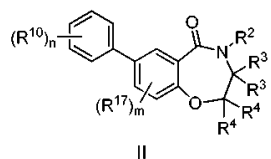
Результаты.

Соединение согласно примеру II-61 дозозависимо предотвращало вызванный ишемией подъем сегмента ST. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для высоты сегмента ST была уменьшена (относительно контроля) на 38 и 88% при концентрациях в плазме соединения согласно примеру II-61 0,28 и 0,52 мкМ. При изученных уровнях концентрации в плазме соединение согласно примеру II-61 не оказывало существенного воздействия на кровяное давление (КД), сердечный ритм (СР) и интервалы ЭКГ перед ишемией. Приведенные данные позволяют предположить, что соединение согласно примеру II-61 предотвращает развитие вызванной ишемией электрической дисфункции миокарда в дозозависимой манере.

Сходным образом, соединение согласно примеру II-73 дозозависимо предотвращало вызванный ишемией подъем сегмента ST. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для высоты сегмента ST была уменьшена (относительно контроля) на 55 и 93% при концентрациях в плазме соединения согласно примеру II-73 0,25 и 0,52 мкМ соответственно. При изученных уровнях концентрации в плазме соединение согласно примеру II-61 не оказывало существенного воздействия на кровяное давление (КД), сердечный ритм (СР) и интервалы ЭКГ перед ишемией. Приведенные данные позволяют предположить, что соединение согласно примеру II-61 предотвращает развитие вызванной ишемией электрической дисфункции миокарда в дозозависимой манере.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы II



где m равен 0 или 1;

n равен 1 или 2;

R² представляет собой -C₁₋₆алкилен-R⁵ или -C₁₋₆алкилен-L-R⁵;

L представляет собой -O-, -NHS(O)₂ или -NHC(O)-;

каждый R³ независимо представляет собой водород, дейтерий или C₁₋₆алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород или дейтерий;

R⁵ представляет собой C₃₋₂₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил, гетероарил или гетероциклил, где

указанные C₆₋₂₀арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, галогена, C₃₋₂₀циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-OR²⁰, -CN и -O-R²⁰;

указанный C₁₋₆алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила; и

указанный C₁₋₆алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя галогенами;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, -O-R²⁰, -O-S(O)₂-R²⁰, C₁₋₆алкила и C₃₋₂₀циклоалкила, где указанный C₁₋₆алкил или C₃₋₂₀циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и -CN;

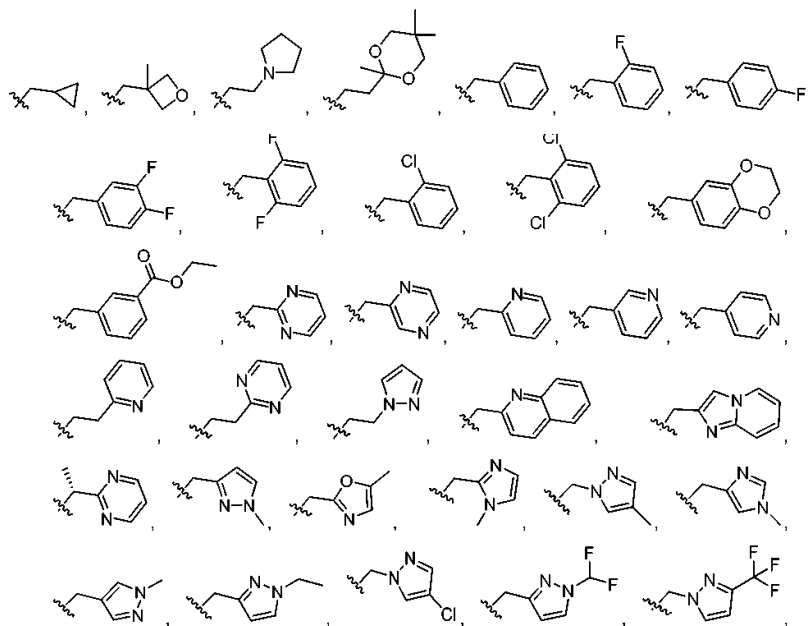
R¹⁷ представляет собой галоген;

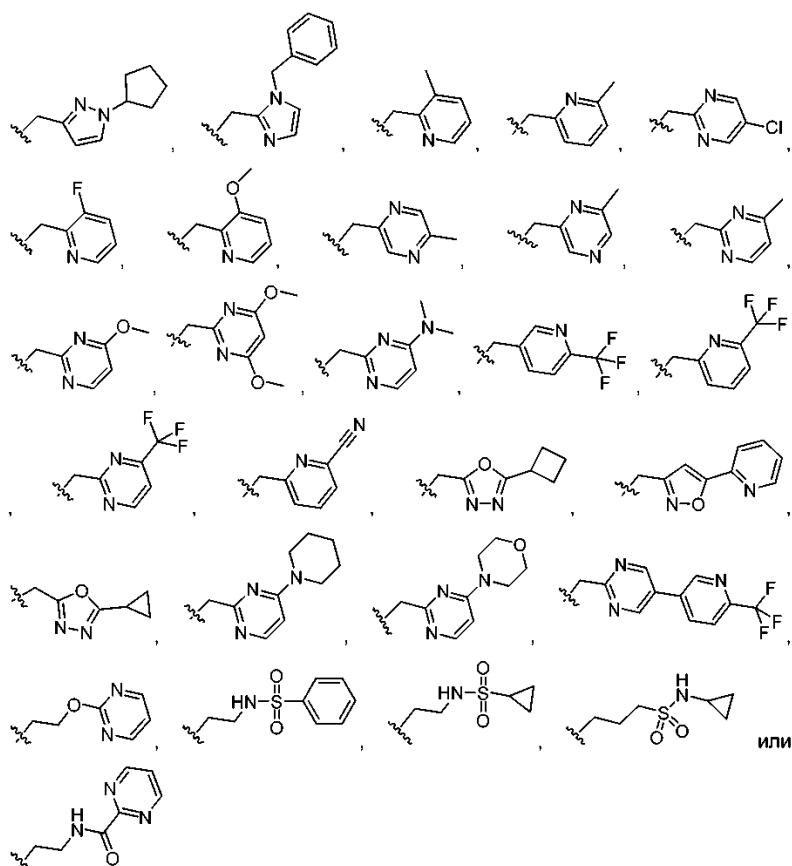
R²⁰ и R²² в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₂₀циклоалкила и C₆₋₂₀арила, где

указанные C₁₋₆алкил и C₆₋₂₀арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена и C₃₋₂₀циклоалкила;

гетероарил относится к ароматической или частично насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

гетероциклил относится к насыщенной группе, содержащей одно или более колец, содержащих от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров указанного соединения.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R² представляет собой

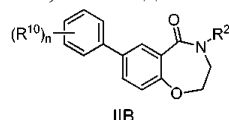


3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что n равен 1 или 2 и каждый R^{10} независимо представляет собой 2-фтор, 3-фтор, 4-фтор, 2-хлор, 4-хлор, 2-метил, 4-метил, 4-этил, 4-изопропил, 4-трет-бутил, 4-дифторметил, 4-трифторметил, 4-циклопропил, 4-изобутокс, 4-дифторметокс, 4-трифторметокс, 4-(2,2,2-трифторэтокс), 4-трифторметилсульфокс, 4-(2,2,2-трифторэтил), 4-циклопропокс, 4-циклобутилметокс, 4-фторфенокс, 4-фенокс или 3-фенокс.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий или метил и R^{17} представляет собой галоген.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представлено формулой IIВ



где n равен 1 или 2;

R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен- R^5 ;

R^5 представляет собой C_{3-20} циклоалкил, C_{6-20} арил, гетероарил или гетероциклил, где указанные C_{6-20} арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, C_{3-20} циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-OR^{20}$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

указанный C_{1-6} алкил или гетероарил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкила; и

указанный C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя галогенами;

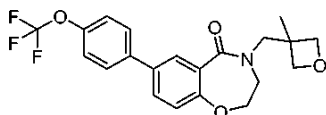
каждый R^{10} независимо выбран из галогена, $-O-R^{20}$, $-O-S(O)_2-R^{20}$, C_{1-6} алкила и C_{3-20} циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил или C_{3-20} циклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена и $-CN$;

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-20} циклоалкила и C_{6-20} арила, где указанные C_{1-6} алкил и C_{6-20} арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена и C_{3-20} циклоалкила, или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров указанного соединения.

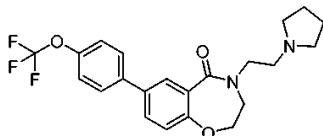
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующих соединений:

4-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокс)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

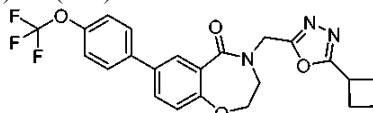
5(2H)-он (II-1)



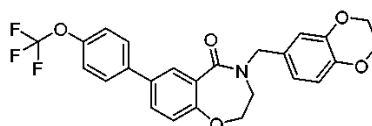
4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-3)



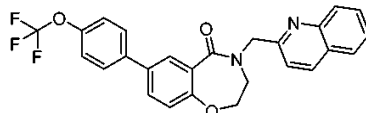
4-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-4)



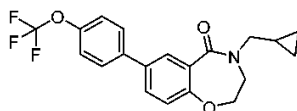
4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-5)



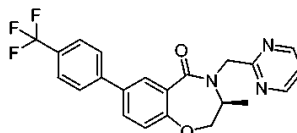
4-(хинолин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-7)



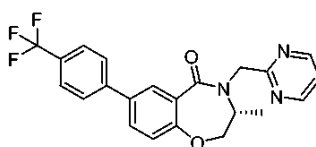
4-(циклопропилметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-10)



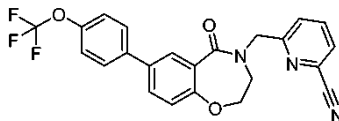
(S)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-12)



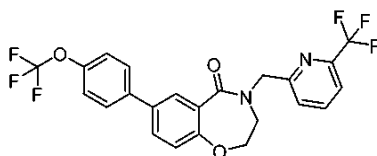
(R)-3-метил-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-13)



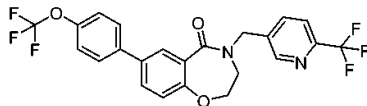
6-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)метил)пиколинитрил (II-14)



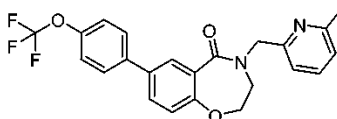
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-15)



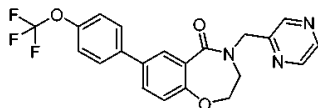
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-16)



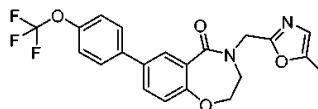
4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-17)



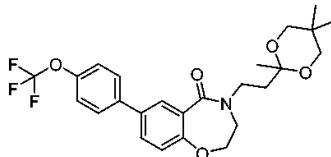
4-(пиразин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-31)



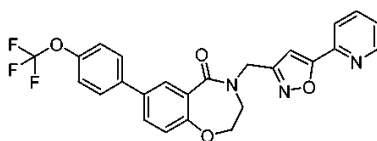
4-((5-метилоксазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-33)



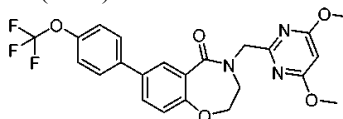
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-(2-(2,5,5-триметил-1,3-диоксан-2-ил)этил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-35)



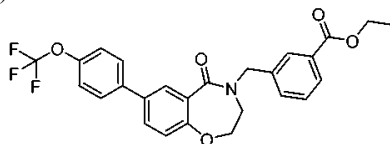
4-((5-(пиридин-2-ил)изоксазол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-41)



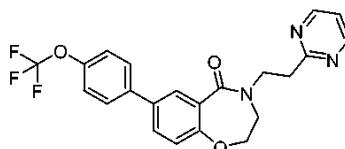
4-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-42)



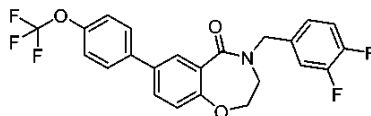
этиловый эфир 3-((5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-4(5H)-ил)метил)бензойной кислоты (II-43)



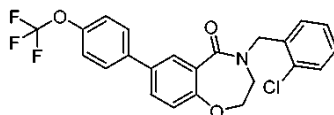
4-(2-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-44)



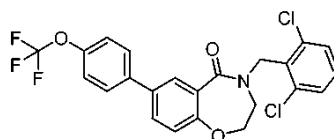
4-(3,4-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-45)



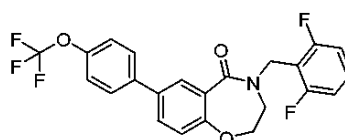
4-(2-хлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-47)



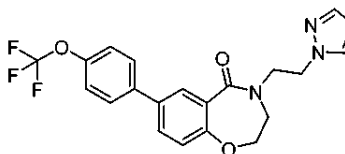
4-(2,6-дихлорбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-48)



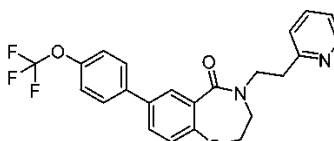
4-(2,6-дифторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-49)



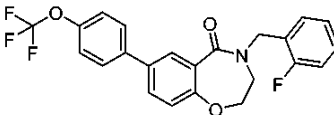
4-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-50)



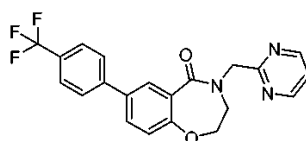
4-(2-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-54)



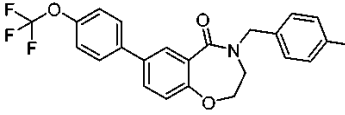
4-(2-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-57)



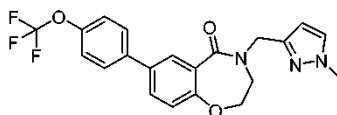
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-61)



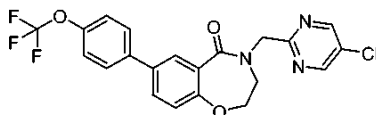
4-(4-фторбензил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-62)



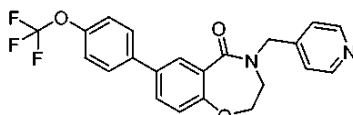
4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-64)



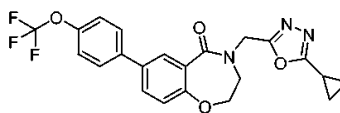
4-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-65)



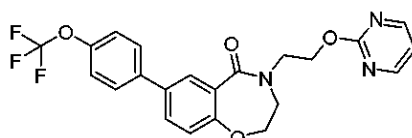
4-(пиридин-4-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-67)



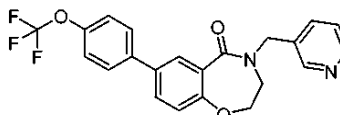
4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-68)



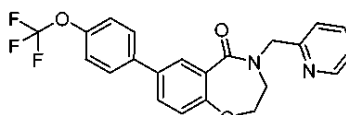
4-(2-(пиримидин-2-илокси)этил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-69)



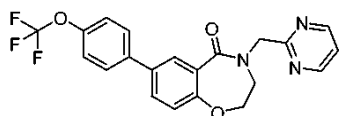
4-(пиридин-3-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-70)



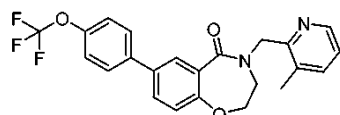
4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-72)



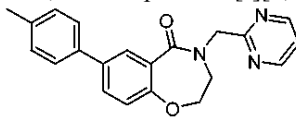
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-73)



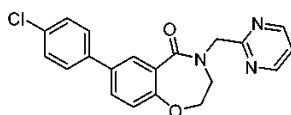
4-((3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-75)



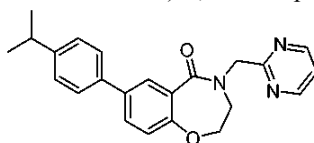
4-(пиримидин-2-илметил)-7-п-толил-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-87)



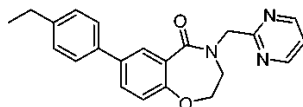
7-(4-хлорфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-88)



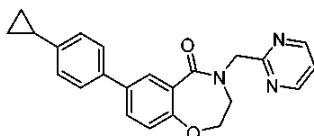
7-(4-изопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-89)



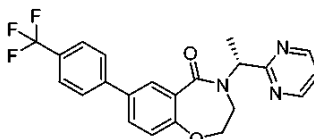
7-(4-этилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-91)



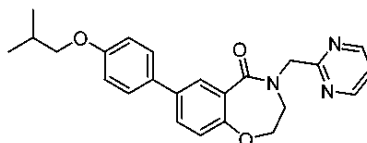
7-(4-циклопропилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-92)



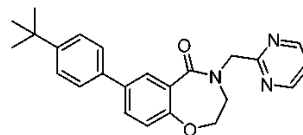
(R)-4-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-95)



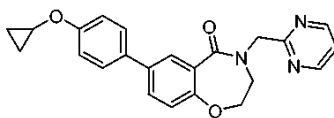
7-(4-изобутоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-97)



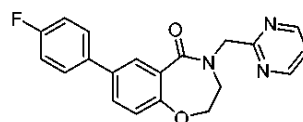
7-(4-трет-бутилфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-98)



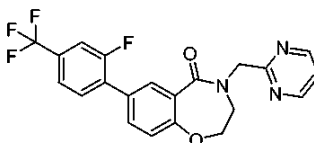
7-(4-циклопропоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-102)



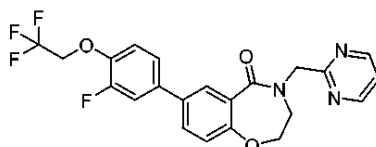
7-(4-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-104)



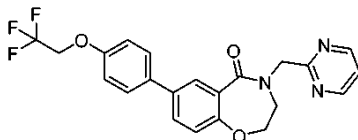
7-(2-фтор-4-(трифторэтокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-105)



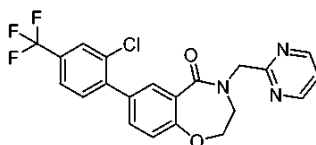
7-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-106)



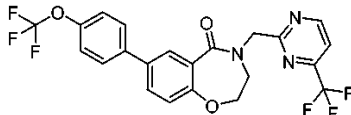
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-107)



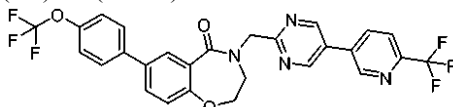
7-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-110)



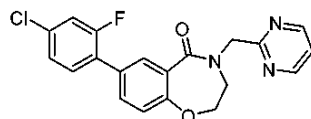
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-113)



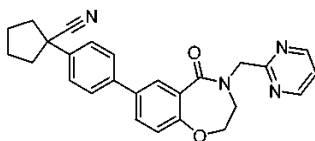
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-115)



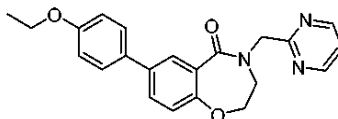
7-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-117)



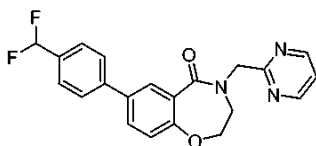
1-(4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фенил)циклопентанкарбонитрил (II-122)



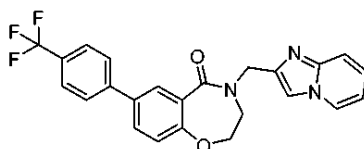
7-(4-этоксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-123)



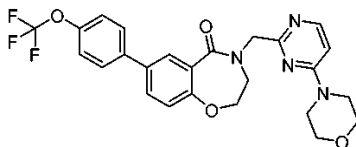
7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-124)



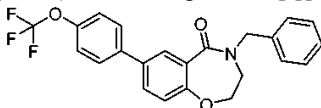
4-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-129)



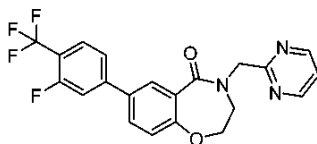
4-((4-морфолинопиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-133)



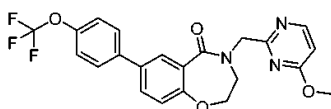
4-бензил-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-134)



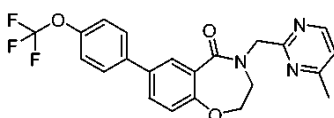
7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-136)



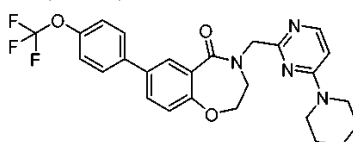
4-((4-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-137)



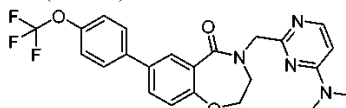
4-((4-метилпиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-138)



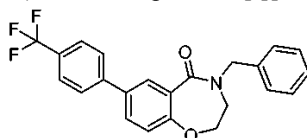
4-((4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-139)



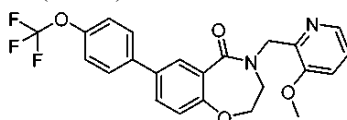
4-((4-(диметиламино)пиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-140)



4-бензил-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-141)

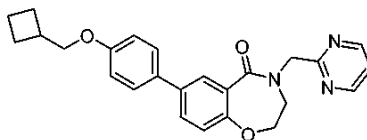


4-((3-метоксипиримидин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-143)

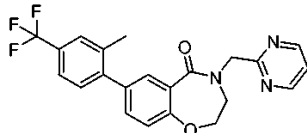


7-(4-(циклобутилметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-144)

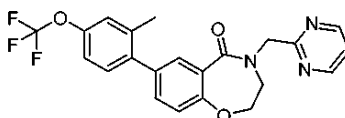
5(2H)-он (II-144)



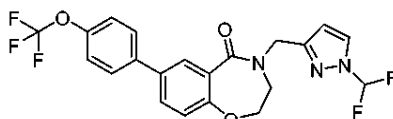
7-(2-метил-4-(трифторметил)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-145)



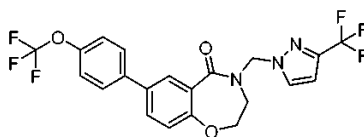
7-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-146)



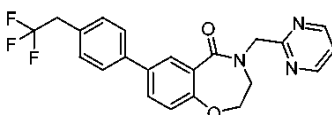
4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-147)



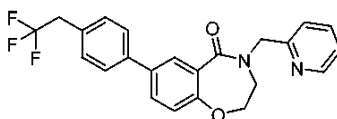
7-(4-(трифторметокси)фенил)-4-((3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-148)



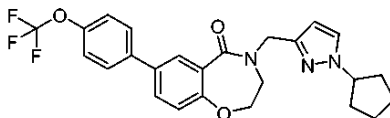
4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-150)



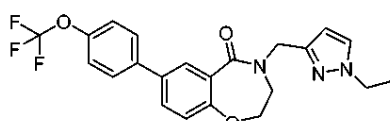
4-(пиридин-2-илметил)-7-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-151)



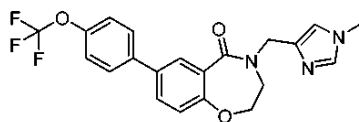
4-((1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-152)



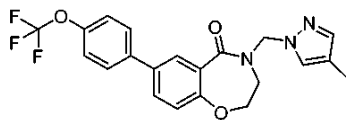
4-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-153)



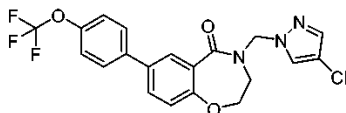
4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-154)



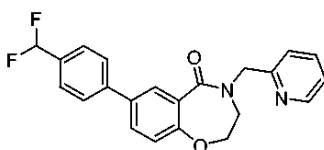
4-((4-метил-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]-оксазепин-5(2Н)-он (II-155)



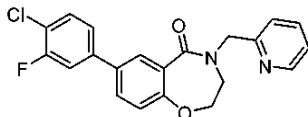
4-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]-оксазепин-5(2Н)-он (II-156)



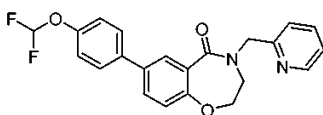
7-(4-(дифторметил)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-157)



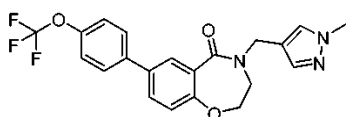
7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-158)



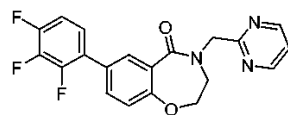
7-(4-(дифторметокси)фенил)-4-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-159)



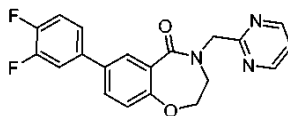
4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]-оксазепин-5(2Н)-он (II-160)



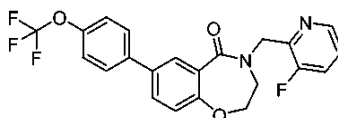
4-(пиридин-2-илметил)-7-(2,3,4-трифторфенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-162)



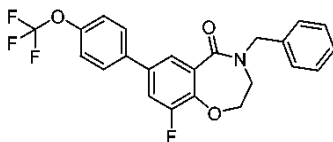
7-(3,4-дифторфенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-163)



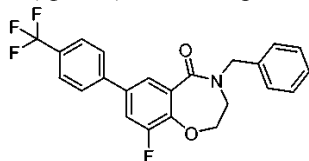
4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-164)



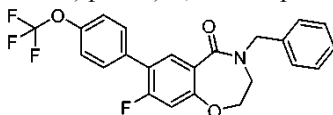
4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он (II-165)



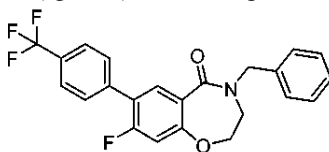
4-бензил-9-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-166)



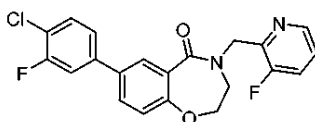
4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-167)



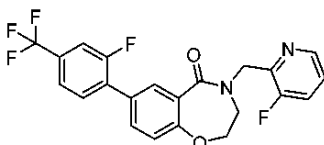
4-бензил-8-фтор-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-168)



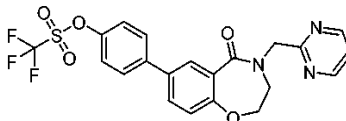
7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-169)



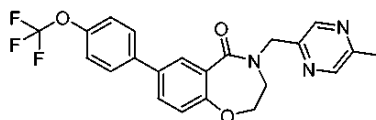
7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-170)



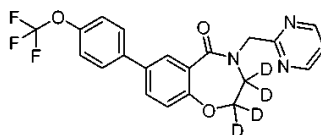
4-(5-оксо-4-(пиримидин-2-илметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (II-171)



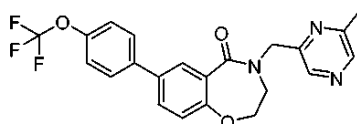
4-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-172)



2,2,3,3-тетрадейтеро-4-(пиримидин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-174)

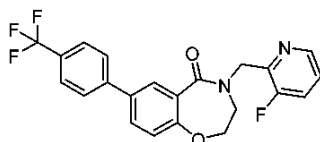


4-((6-метилпиразин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-175)

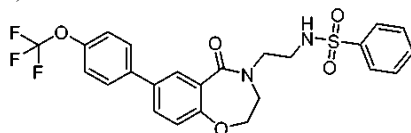


4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-

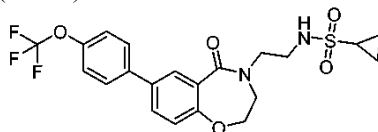
5(2H)-он (II-176)



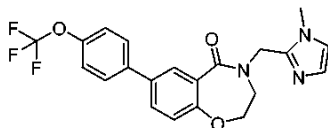
N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)бензолсульфонамид (II-177)



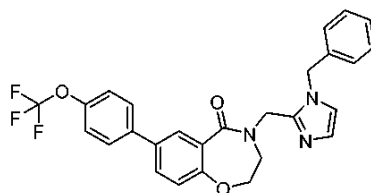
N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)циклопропансульфонамид (II-179)



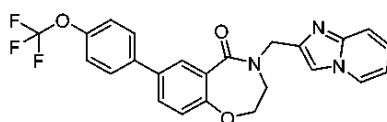
4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-186)



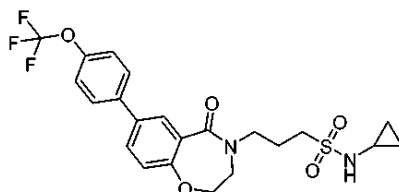
4-((1-бензил-1H-имидазол-2-ил)метил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-187)



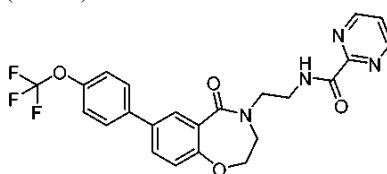
4-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметил)-7-(4-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]-оксазепин-5(2H)-он (II-189)



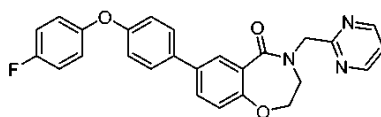
N-циклопропил-3-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)пропан-1-сульфонамид (II-190)



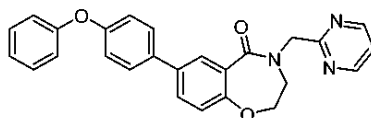
N-(2-(5-оксо-7-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-ил)этил)пиримидин-2-карбоксамид (II-192)



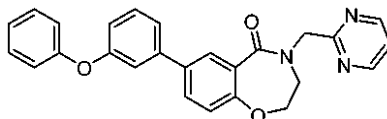
7-(4-(4-фторфенокси)фенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-193)



7-(4-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-194)

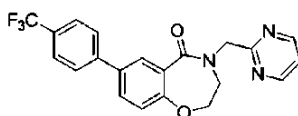


7-(3-феноксифенил)-4-(пиримидин-2-илметил)-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-он (II-195)



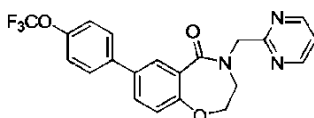
или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров указанного соединения.

8. Соединение, имеющее следующую структуру:



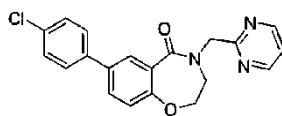
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, имеющее следующую структуру:



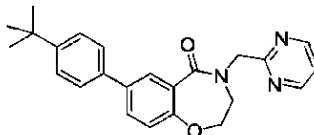
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, имеющее следующую структуру:



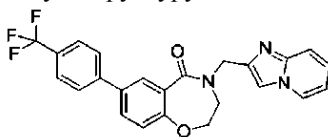
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция для снижения позднего натриевого тока, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ лечения болезненного состояния у человека, которое поддается лечению агентом, способным снижать поздний натриевый ток, включающий введение человеку терапевтически эффективной дозы соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что болезненное состояние представляет собой предсердную аритмию, желудочковую аритмию, сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, стенокардию, вызванную физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемию, рецидивирующую ишемию, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, заболевание периферических артерий, легочную гипертензию или перемежающуюся хромоту.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что болезненное состояние представляет собой диабет или диабетическую периферическую нейропатию.

17. Способ по п.14, отличающийся тем, что болезненное состояние приводит к одному или более из

следующего: нейропатическая боль, эпилепсия, мигрень, конвульсии или паралич.

18. Применение соединения по любому из пп.1-12 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из предсердной аритмии, желудочковой аритмии, сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, острой сердечной недостаточности, стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии, стенокардии, вызванной физическими нагрузками, застойного заболевания сердца, ишемии, рецидивирующей ишемии, реперфузионного повреждения, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, заболевания периферических артерий, легочной гипертензии и перемежающейся хромоты.

