(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 044271 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.09

(21) Номер заявки
201891620

(22) Дата подачи заявки
2017.02.03

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩЕЙ С РЕЦЕПТОРОМ ПРОТЕИНКИНАЗЫ 1

(31) **62/292,202; 62/341,019; 62/363,775; 62/385,217; 62/417,219**
(32) **2016.02.05; 2016.05.24; 2016.07.18; 2016.09.08; 2016.11.03**
(33) **US**
(43) **2019.02.28**
(86) **PCT/US2017/016509**
(87) **WO 2017/136727 2017.08.10**

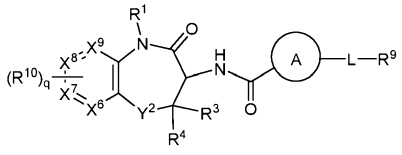
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕНАЛИ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эстрада Энтони А., Фэн Цзяньвэнь А., Фокс Брайан, Лесли Колин Филип, Лиссикатос Джозеф П., Поццан Альфонсо, Суини Закари К., Де Висенте Фидальго Хавьер (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2004002960
WO-A1-2006044504
DANIEL V. PAONE ET AL.: "Orally bioavailable imidazoazepanes as calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists: Discovery of MK-2918", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 21, no. 9, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 2683-2686, XP055373610, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.12.054 page 2683; tables 1, 2
WO-A2-2009095759
WO-A2-2006044449
WO-A1-2009095788
EP-A1-1939187
WO-A1-2008045484
WO-A1-2009095789
WO-A1-2009105348

(57) Настоящее изобретение в целом относится к производным N-азепинилкарбоксамида формулы II и содержащим их фармацевтическим композициям, а также к их применению в способе лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, которая является ключевым регулятором воспаления, апоптоза и некроптоза.



044271 B1

044271 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно Главе 35 Свода законов США, § 119(e), на основании предварительных заявок США №№ 62/292202, поданной 5 февраля 2016 года, 62/341019, поданной 24 мая 2016 года, 62/363775, поданной 18 июля 2016 года, 62/385217, поданной 8 сентября 2016 года, и 62/417219, поданной 3 ноября 2016 года. Содержание указанных заявок включено в настоящую заявку по всей полноте посредством ссылки.

Область техники

В целом настоящее изобретение относится к ингибиторам киназы, содержащим их фармацевтическим композициям, а также к терапевтическим способам применения указанных ингибиторов.

Уровень техники

Несмотря на то, что воспаление может быть защитным механизмом в ответ на вредоносное воздействие, такое как инвазия патогенов и повреждение тканей, хроническое воспаление является значимым фактором, лежащим в основе многих заболеваний человека, таких как нейродегенерация, ревматоидный артрит, аутоиммунные и воспалительные заболевания, а также рак. Сходным образом, активация путей клеточной смерти, таких как некроз и апоптоз, которые нужны для устранения инфицированных или поврежденных клеток, также является значимым подлежащим механизмом заболеваний человека, включая острые и хронические нейродегенеративные заболевания.

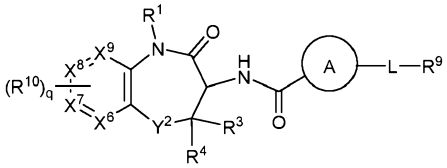
Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 1 является ключевым регулятором воспаления, апоптоза и некроптоза. Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 1 играет важную роль в модуляции воспалительных ответов, опосредованных ядерным фактором "каппа-би" (nuclear-factor kappa-light chain enhancer of activated B cells, NF-κB). В более позднем исследовании было показано, что его киназная активность контролирует некроптоз, форму некротической клеточной смерти, которую традиционно считали пассивной и нерегулируемой, а также характеризуется уникальной морфологией. Кроме того, взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 1 является частью про-апоптотического комплекса, что указывает на ее активность в регуляции апоптоза.

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 1 регулируется комплексными и сложными регуляторными механизмами, включая убиквитинирование, деубиквитинирование и фосфорилирование. Указанные регуляторные события совместно определяют, выживет ли клетка и активирует воспалительный ответ или же умрет посредством апоптоза или некроптоза. Дисрегуляция передачи сигнала взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 может приводить к обширному воспалению или клеточной смерти, и наоборот, исследования показали, что ингибирование взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 может представлять собой эффективную терапию для заболеваний, включающих воспаление или клеточную смерть.

Описание

В настоящем документе предложены соединения, подходящие для применения в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1. В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат указанные соединения, а также способы применения (или введения) таких соединений, в частности в способе лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1.

В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров. где

q равен 0, 1 или 2;

каждый X^6, X^7, X^8 и X^9 представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный галогеном, гидрокси или циано;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

R^3 и R^4 независимо представляют собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

A представляет собой циклоалкильное кольцо, гетероциклильное кольцо или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_1-C_6-алкилом или циано;

L отсутствует или представляет собой -O-, $-S(O)_2-$ или $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой циклоалкил, арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; при условии, что имеет место по меньшей мере одно из следующего:

(1) по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

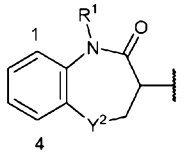
(2) L отсутствует или представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 представляет собой C_1-C_6-алкил или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

(3) Y^2 представляет собой $-C(R^6)_2-$, и один R^6 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, и другой R^6 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

(4) Y^2 представляет собой -O-, и A представляет собой гетероарильное кольцо, замещенное галогеном или циано, или A представляет собой тиазолил или 3- или 4-членное кольцо; один из X^7 и X^9 представляет собой атом азота, и A не является изоксазолом;

(5) R^1 представляет собой C_2-C_6-алкил; или

(6) когда X^9 и X^6 оба представляют собой CH, образуя необязательно замещенное фенильное кольцо, как во фрагменте



,

по меньшей мере один заместитель находится в положении 1 или 4 и представляет собой (a) не фтор, хлор или метил в положении 1 и/или (b) не фтор или метил в положении 4;

и при дополнительном условии, что указанное соединение не является: 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 2-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом или 2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом;

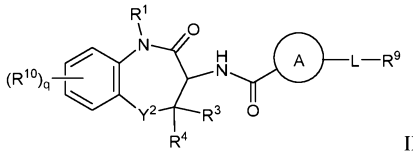
где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

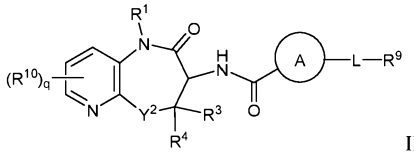
каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

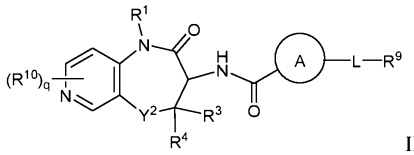
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):



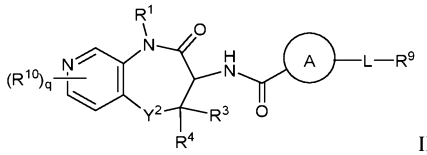
IIa



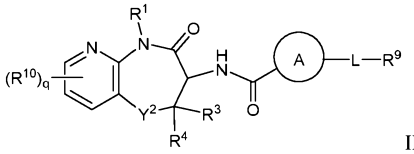
IIb



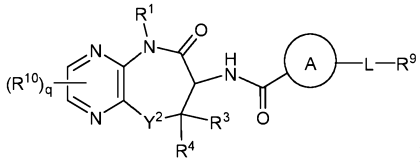
IIc



IId



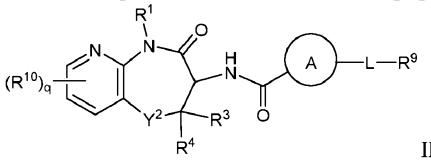
IIe



IIf

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

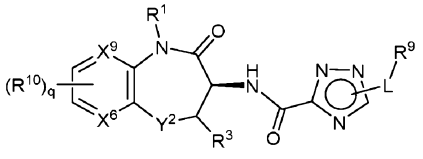
В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы IIe:



IIe

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 и X^9 независимо представляют собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, не-

обязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном;

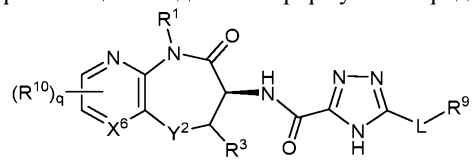
при условии, что когда оба из X^6 и X^9 представляют собой CR^{14}, верно одно или более из (i), (ii), (iii), (iv) и (v): (i) R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или необязательно замещенное гетероциклильное кольцо, (ii) L представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 объединен с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, (iii) R^9 замещен по меньшей мере одним циано, (iv) X^9 не является C-H, C-F, C-Cl или $C-CH_3$ и/или (v) X^6 не является C-H, C-F или $C-CH_3$; и дополнительно где:

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

В конкретных вариантах реализации соединение формулы V представлено формулой Va:



Va

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

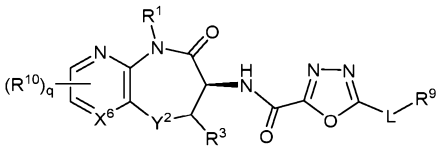
дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано; каждый R^{10} независимо представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

В конкретных вариантах реализации предложено конкретное соединение, представленное в табл. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, и вспомогательное вещество.

В настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, некротическое заболевание клеток, нейродегенеративное заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание глаз, злокачественное новообразование, иммуноопосредованное заболевание, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, отслоение сетчатки, пигментную дистрофию сетчатки, макулярную дегенерацию, панкреатит, атопический дерматит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системную красную волчанку, синдром Шегрена, системную склеродермию, антифосфолипидный синдром, васкулит, остеоартрит, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные болезни печени и желчных путей, первичный склерозирующий холангит, нефрит, глютеиновую болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), отторжение трансплантата, ишемическое и реперфузионное повреждение солидных органов, сепсис, синдром системной воспалительной реакции, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, астму, рассеянный склероз, диабет I типа, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, лихорадку, связанную с интерлейкин-1-превращающим ферментом, хроническую обструктивную болезнь легких, периодический синдром, связанный с фактором некроза опухолей, периодонтит, травму, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, инфекцию, лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна-Пика, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), деменцию, связанную с ВИЧ, дегенеративное заболевание сетчатки, глаукому, возрастную дегенерацию макулы, псориаз, псориатический артрит, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, деменцию, болезнь Хантингтона, диабетическую нейропатию, поли-

глутаминовые (polyQ) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга, атаксию Фридрейха, ревматоидный артрит, болезнь телец Леви или прионное нарушение.

1. Определения.

В последующем описании изложены примеры вариантов реализации настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что такое описание не подразумевается как ограничивающее объем настоящего изобретения, но представлено в качестве описания примеров вариантов реализации.

В контексте настоящего описания в целом предполагается, что следующие слова, фразы и символы имеют значения, изложенные ниже, кроме случаев, когда контекст, в котором они использованы, указывает на иное.

Тире ("-"), находящееся не между двумя буквами или символами, используют для обозначения места присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы является вопросом удобства; химические группы могут быть изображены имеющими или не имеющими одно или более тире, не теряя свое обычное значение. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает на место присоединения группы. Если это не требуется химически или структурно, направленность или стереохимия не указана или не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа.

Префикс "C_{u-v}" указывает, что следующая группа содержит от и до v атомов углерода. Например, "C_{1-6}алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Ссылка на "примерное" значение или параметр в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся непосредственно к такому значению или параметру. В конкретных вариантах реализации термин "примерно" включает обозначенное количество ±10%. В конкретных вариантах реализации термин "примерно" включает обозначенное количество ±5%. В конкретных вариантах реализации термин "примерно" включает обозначенное количество ±1%. Также термин "примерно X" включает описание "X". Также, неопределенные и определенные формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, и ссылка на "анализ" включает ссылку на один или несколько анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее.

"Алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет 1-20 атомов углерода (т.е. C_{1-20}алкил), 1-8 атомов углерода (т.е. C_{1-8}алкил), 1-6 атомов углерода (т.е. C_{1-6}алкил) или 1-4 атома углерода (т.е. C_{1-4}алкил). В конкретных вариантах реализации алкил имеет 1-12 атомов углерода (т.е. C_{1-12}алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное число атомов углерода, именуется согласно химическому названию или определяется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие такое число атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и "пропил" включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

"Алкенил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е. C_{2-20}алкенил), 2-8 атомов углерода (т.е. C_{2-8}алкенил), 2-6 атомов углерода (т.е. C_{2-6}алкенил) или 2-4 атома углерода (т.е. C_{2-4}алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутандиенил (включая 1,2-бутандиенил и 1,3-бутандиенил).

"Алкинил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей 2-20 атомов углерода (т.е. C_{2-20}алкинил), 2-8 атомов углерода (т.е. C_{2-8}алкинил), 2-6 атомов углерода (т.е. C_{2-6}алкинил) или 2-4 атома углерода (т.е. C_{2-4}алкинил). Термин "алкинил" также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

"Алкокси" относится к группе "алкил-O-". Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

"Алкилтио" относится к группе "алкил-S-".

"Ацил" относится к группе $-C(O)R$, где R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

"Амидо" относится как к группе "C-амидо", которая относится к группе $-C(O)NR^yR^z$, так и к группе "N-амидо", которая относится к группе $-NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

"Амино" относится к группе $-NR^yR^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, галогеналкила, арила или гетероарила; каждый из которых может быть не-

обязательно замещен.

"Амидино" относится к -C(NH)(NH_2). В конкретных вариантах реализации, "Амидино" относится к -C(NR)(NR_2), где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одиночное кольцо (например, моноциклической) или несколько колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил имеет 6-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-20}арил), 6-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-12}арил) или 6-10 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-10}арил). В конкретных вариантах реализации арил имеет 6-18 атомов углерода (т.е. C_{6-18}арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Тем не менее, арил не включает или пересекается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, полученная система колец представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, полученная система колец представляет собой гетероциклил.

"Азидо" относится к -N_3.

"Арилалкил" или "аралкил" относится к группе "арилалкил-".

"Карбамоил" относится как к группе "O-карбамоил", которая относится к группе -O-C(O)NR^yR^z, так и к группе "N-карбамоил", которая относится к группе -$NR^yC(O)OR^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

"Карбоксил" относится к -C(O)OH.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или "сложный эфир" относится к -OC(O)R и -C(O)OR, где R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Циано" или "карбонитрил" относится к группе -CN.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одиночное кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спиросистемы колец. Термин "циклоалкил" включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В настоящем документе циклоалкил имеет 3-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-20}циклоалкил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-12}циклоалкил), 3-10 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-10}циклоалкил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-8}циклоалкил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-6}циклоалкил). В конкретных вариантах реализации циклоалкил имеет 3-15 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-15}циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Кроме того, предполагается, что термин "циклоалкил" включает любое неароматическое кольцо, которое может быть конденсировано с арильным кольцо, вне зависимости от присоединения к остатку молекулы.

В конкретных вариантах реализации циклоалкил также включает "спироциклоалкил", когда на одном и том же атоме углерода есть два положения для замещения. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и подобные.

"Гуанидино" относится к -NHC(NH)(NH_2). В конкретных вариантах реализации, "гуанидино" относится к -NRC(NR)(NR_2), где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Циклоалкилалкил" относится к группе "циклоалкилалкил-". "Гидразино" относится к -$NHNH_2$.

"Имино" относится к группе -C(NR)R, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Имидо" относится к группе -C(O)NRC(O)R, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Галоген" или "гало" включает фтор, хлор, бром и йод.

"Галогеналкил" относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном. Например, когда остаток замещен более чем одним атомом галогена, он может быть назван с использованием префикса, соответствующего числу присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя ("ди") или тремя ("три") галогеновыми группами, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают дифторметил (-CHF_2) и трифторметил (-CF_3). В конкретных вариантах реализации примеры галогеналкила включают дифторметил, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и подобные.

"Галогеналкокси" относится к алкокси-группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

"Галогеналкокси" относится к алкокси-группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одной и той же или различной гетероатомной группой. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо замещены одной и той же или различной гетероатомной группой. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ и подобные, где R представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или циклогетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещен. Примеры гетероалкильных групп включают $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. В конкретных вариантах реализации примеры гетероалкильных групп включают $-CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. В настоящем документе гетероалкил включает 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода или 1-4 атома углерода; и 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом. В конкретных вариантах реализации термин "гетероалкил" требует, чтобы место присоединения остатка молекулы находилось на атоме углерода.

"Гетероарил" относится к ароматической группе, имеющей одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, а также один или более гетероатомов в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил включает 1-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{1-20}гетероарил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-12}гетероарил) или 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-8}гетероарил); и 1-5 гетероатомов, 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах реализации термин "гетероарил" относится к 5-14-членной системе колец. В конкретных вариантах реализации гетероарил включает 1-13 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-12}гетероарил). В конкретных вариантах реализации гетероарил включает 1-6 гетероатомов. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Примеры конденсированных колец, содержащих гетероатомы, включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где указанный гетероарил может быть связан с любым кольцом конденсированной системы. В конкретных вариантах реализации примеры гетероарильных групп включают азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Любое ароматическое кольцо, имеющее одиночное или несколько конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом, вне зависимости от присоединения к остатку молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или пересекается с арилом, определенным выше.

"Гетероарилалкил" относится к группе "гетероарилалкил-".

"Гетероциклил" относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин "гетероциклил" включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одиночное кольцо или несколько колец, причем указанные несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро. В конкретных вариантах реализации гетероциклил может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считают гетероциклилом, вне зависимости от присоединения (т.е. может быть присоединено через атом углерода или гетероатом). Кроме того, предполагается, что термин "гетероциклил" включает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, которое может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, вне зависимости от

присоединения к остатку молекулы. В настоящем документе гетероциклил включает 2-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{2-20}гетероциклил), 2-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{2-12}гетероциклил), 2-10 атомов углерода в кольце (т.е. C_{2-10}гетероциклил), 2-8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{2-8}гетероциклил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-12}гетероциклил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-8}гетероарциклил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-6}гетероциклил); и 1-5 гетероатомов, 1-4 гетероатомов, 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В конкретных вариантах реализации примеры гетероциклильных групп включают диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Также в настоящем документе термин "спирогетероциклил" относится к системе колец, в которой 3-10-членный гетероциклил имеет одно или более дополнительных колец, где указанные одно или более дополнительных колец представляют собой 3-10-членный циклоалкил или 3-10-членный гетероциклил, где один атом одного или более указанных дополнительных колец также является атомом указанного 3-10-членного гетероциклила. Примеры спирогетероциклильных колец включают бициклические и трициклические системы колец, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где указанный гетероциклил может быть связан с любым кольцом конденсированной системы.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -OH.

"Оксо" относится к группе (=O) или (O).

"Нитро" относится к группе $-NO_2$.

"Гетероциклилалкил" относится к группе "гетероциклилалкил-".

"Оксим" относится к группе -CR(=NOH), где R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Сульфонил" относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил или арил. Примерами сульфонила являются метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

"Сульфинил" относится к группе -S(O)R, где R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примерами сульфинила являются метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

"Сульфонамидо" относится к группам $-SO_2NRR$ и $-NRSO_2R$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

"Алкилсульфонил" относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой алкил.

"Алкилсульфинил" относится к группе -S(O)R, где R представляет собой алкил.

"Тиоцианат" относится к группе -SCN.

"Тиол" относится к группе -SH.

"Тиоксо" или "тион" относится к группе (=S) или (S).

В конкретных вариантах реализации любого из терминов, определенных выше, "R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах реализации любого из терминов, определенных выше, "R представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Могут быть использованы конкретные общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная "алкильная" группа, двухвалентная "арильная" группа и т.д., также могут упоминаться как "алкиленовая" группа или "алкиленильная" группа, "ариленовая" группа или "ариленильная" группа, соответственно. Также, если отдельно не указано иное, когда комбинации групп упоминают в настоящем документе как один фрагмент, например, арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, посредством которого указанный фрагмент присоединен к остатку молекулы.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описываемое далее событие или обстоятельство может иметь место или не иметь места, и что такое описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места. Также термин "необязательно замещенный" относится к любому одному или более атомов углерода на указанном атоме или группе может быть замещен или не замещен фрагментом, не являющимся водородом.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещен одним или более заместителями, не являющимися водородом, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышается. Указанные один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации.

В конкретных вариантах реализации термин "замещенный" в настоящем документе обозначает любую из вышеуказанных групп (т.е. алкил, алкенил, алкинил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и/или гетероалкил), где по меньшей мере один атом водорода замещен связью с атомом, не являющимся водородом, таким как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, амино, амидино, арил, аралкил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанадино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гидразин, гидразон, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат, сульфиновая кислота, сульфоновая кислота, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-Si(R^{100})_3$, где каждый R^{100} независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

В конкретных вариантах реализации термин "замещенный" в настоящем документе обозначает любую из вышеуказанных групп (т.е. алкил, алкилен, алкокси, галогеналкокси, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероарил, гидроксиалкил и/или алкоксиалкил), где по меньшей мере один атом водорода замещен связью с атомом, не являющимся водородом, таким как, но не ограничиваясь ими: алкильная группа, галогеналкильная группа, атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; алкенил, галогеналкенильная группа, алкинильная группа, галогеналкинильная группа, циклическая группа, такая как арильная, гетероарильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа, атом кислорода в группах, таких как гидроксигруппы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиоловые группы, тиоалкильные группы, тиогалогеналкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. "Замещенный" также обозначает любую из вышеупомянутых групп, где один или более атомов водорода замещены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильной, формильной, карбоксильной, карбонатной и сложноэфирной группах; и азот в таких группах, как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы.

В конкретных вариантах реализации "замещенный" включает любую из вышеперечисленных алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклильной, арильной или гетероарильной групп, где один или более атомов водорода независимо замещены дейтерием, галогеном, циано, нитро, азидо, оксо, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ или $-OCF_3$. В конкретных вариантах реализации "замещенный" обозначает любую из вышеперечисленных групп, где один или более атомов водорода замещены $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. В конкретных вариантах реализации "замещенный" обозначает любую из вышеперечисленных групп, где один или более атомов водорода замещены $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$, $-CH_2S(O)R^g$, $-CH_2S(O)NR^gR^h$, $-OC(=O)OR^g$, $-SF_5$, $-SCF_3$ или $-OCF_3$. В конкретных вариантах реализации "замещенный" дополнительно обозначает любую из вышеперечисленных групп, где один или более атомов водорода замещены связью с амино, циано, гидрокси, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогенной, алкильной, алкокси, алкиламино, тиоалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. В настоящем документе R^g и R^h и R^i являются одинаковыми или различными, и независимо представляют собой галоген, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или два из R^g и R^h и R^i объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклильного кольца, необязательно замещенного оксо, галогеном или алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, амино, гидрокси или алкокси. В одном варианте реализации каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила, алкокси, тиоалкила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогеналкила, гетероциклила, гетероарила и/или гетероарилалкила независимо необязательно замещены одним или более оксо, алкилом, галогеном, амино, гидрокси или алкокси. Кроме того, каждый из вышеупомянутых заместителей может также быть необязательно замещен одним или более вышеупомянутыми заместителями.

Полимеры или сходные неопределенные структуры, полученные путем прикрепления других заместителей с дополнительными заместителями, добавляемыми до бесконечноти (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предполагаются для включения в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число серийных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, серийные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Сходным образом, не предполагается включение в вышеупомянутые определения недопустимых паттернов замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора или гетероарильными группами, содержащими два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые паттерны замещения хорошо известны специалисту в данной области. При использовании для изменения химической группы, термин "замещенный" может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Если не указано иное, в случае, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители такой группы сами являются незамещенными. Например, в конкретных вариантах реализации термин "замещенный алкил" относится к алкильной группе, содержащей один или более заместителей, включая гидрокси, галоген, алкокси, ацил, оксо, амино, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. В других вариантах реализации указанные один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидрокси, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых замещен. В других вариантах реализации указанные заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидрокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых не замещен.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли присоединения кислот и/или оснований вследствие присутствия амино и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

Также предложены фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, стереоизомеры и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. "Фармацевтически приемлемые" или "физиологически приемлемые" относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые подходят для применения для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения у животных или человека.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" конкретного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства указанного конкретного соединения, и которые не являются биологически или другим образом нежелательными. "Фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Кроме того, если соединения, описанные в настоящем документе, получены в форме соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора такой соли кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, конкретно фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения указанного свободного основания в подходящем органическом растворителе и воздействия на указанный раствор кислотой, в соответствии со стандартными методиками получения солей присоединения кислот из основных соединений. Специалистам в данной области будут очевидны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, являющиеся производными неорганических кислот, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные. Соли, являющиеся производными органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и подобные. Сходным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, являющиеся производными неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, являющиеся производными органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т.е. NH_2(алкил)), диалкиламины (т.е. HN(алкил)$_2$), триалкиламины (т.е. N(алкил)$_3$), замещенные алкиламины (т.е. NH_2(замещенный алкил)), ди(замещенный алкил)амины (т.е. HN(замещенный алкил)$_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. N(замещенный алкил)$_3$), алкениламины (т.е. NH_2(алкенил)), диалкениламины (т.е. HN(алкенил)$_2$), триалкениламины (т.е. N(алкенил)$_3$), замещенные алкениламины (т.е. NH_2(замещенный алкенил)), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. HN(замещенный алкенил)$_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. N(замещенный алкенил)$_3$, моно-, ди- или три- циклоалкиламины (т.е. NH_2(циклоалкил), HN(циклоалкил)$_2$, N(циклоалкил)$_3$),

моно-, ди- или три- ариламины (т.е. NH_2(арил), HN(арил)$_2$, N(арил)$_3$) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, исключительно в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноамин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и подобные.

Некоторые из соединений существуют в форме таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Вне зависимости от того, какой таутомер показан, и вне зависимости от природы равновесия между таутомерами, среднему специалисту в данной области понятно, что указанные соединения включают как амидные, так и имидокислотные таутомеры. Таким образом, понимают, что амидсодержащие соединения включают их имидокислотные таутомеры. Таким образом, понимают, что соединения, содержащие имидокислоты, включают их амидсодержащие таутомеры.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли включают центр асимметрии и могут таким образом способствовать образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Предполагается, что в настоящее изобретение включены все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделения при помощи стандартных методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Стандартные методики для получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) при помощи, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что указанные соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры. Сходным образом, подразумевается, что включены все таутомерные формы.

"Стереоизомеры" представляют собой изомеры, которые отличаются только тем, как их атомы организованы в пространстве, и включают энантиомеры и диастереомеры. В конкретных вариантах реализации, "стереоизомер" относится к соединению, составленному из одних и тех же атомов, соединенных одними и теми же связями, но имеющими различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменимыми. В настоящем изобретении рассмотрены различные стереоизомеры и их смеси и включены "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, являющихся неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 является "рацемической" смесью.

"Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга.

Абсолютная стереохимия определена согласно R-S системе Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть определена при помощи R или S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, обозначают как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия.

В настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" или "вспомогательное вещество" включает все возможные растворители, диспергенты, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и подобные. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любая стандартная среда или агент не совместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в состав композиций.

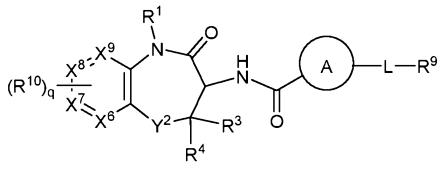
2. Список аббревиатур и сокращений.

Аббревиатура	**Значение**	**Аббревиатура**	**Значение**
вод.	Водный	d	Дублет
BOC	трет-бутилоксикарбонил	DAD	Диодно-матричный детектор
br	Широкий	DAST	Трифторид диэтиламиносеры

dd	дублет дублетов
ddd	дублет дублетов дублетов
dddd	дублет дублетов дублетов дублетов
dt	Дублет триплетов
DIPEA/DIEA	Диизопропилэтиламин
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ee/e.e.	Энантиомерная чистота
ЭР	Электрораспыление
ИЭР	Источник электрораспыления ионов
Et	Этил
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат
HBTU	*N,N,N',N'*-Тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат
HOBt	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
час/ч	Часов
Гц	Герц
J	Константа взаимодействия (МГц)
ЖХМС/ЖХ-МС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
M	Моль
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
m	Мультиплет (при использовании с J)
m/z	Отношение массы к заряду
$[M+H]^+$	Максимум масс-спектра плюс водород
мин	Минут(ы)
МС	Масс-спектрометрия
Н	Нормальный
NCS	*N*-Хлорсукцинимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
в теч. ночи	В течение ночи
ФДА	Фотодиодно-матричный детектор
quin	Квинтуплет
КТ	Комнатная температура
S	Синглет (при использовании с J)
сек	Секунд(ы)
насыщ.	Насыщенный
T	Триплет
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ПИТ	Полный ионный ток
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMEDA	*N,N,N',N'*,-Тетраметилэтилендиамин
TMIS	Йодтриметилсилан
об./об.	Объем/объем
δ	Химический сдвиг (м.д.)

3. Соединения.

В настоящем документе предложены соединения, подходящие для применения в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1. В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

каждый X^6, X^7, X^8 и X^9 представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный галогеном, гидрокси или циано;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

R^3 и R^4 независимо представляют собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

A представляет собой циклоалкильное кольцо, гетероциклильное кольцо или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_1-C_6-алкилом или циано;

L отсутствует или представляет собой -O-, $-S(O)_2-$ или $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой циклоалкил, арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил;

при условии, что имеет место по меньшей мере одно из следующего:

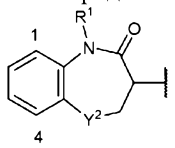
(1) по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

(2) L отсутствует или представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 представляет собой C_1-C_6-алкил или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

(3) Y^2 представляет собой $-C(R^6)_2-$, и один R^6 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, и другой R^6 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

(4) Y^2 представляет собой -O-, и A представляет собой гетероарильное кольцо, замещенное галогеном или циано, или A представляет собой тиазолил или 3- или 4-членное кольцо; один из X^7 и X^9 представляет собой атом азота, и A не является изоксазолом;

(5) R^1 представляет собой C_2-C_6-алкил; или

(6) когда X^9 и X^6 оба представляют собой CH, образуя необязательно замещенное фенильное кольцо, как во фрагменте 

, по меньшей мере один заместитель находится в положении 1 или 4 и представляет собой (a) не фтор, хлор или метил в положении 1 и/или (b) не фтор или метил в положении 4;

и при дополнительном условии, что указанное соединение не является: 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 2-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом или 2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом;

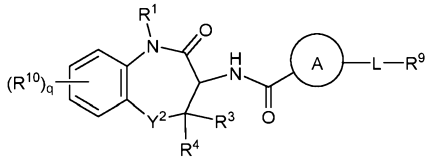
где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

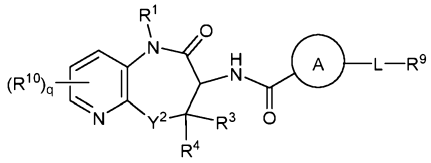
каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

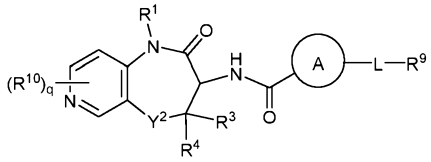
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):



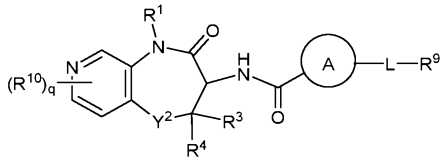
IIa



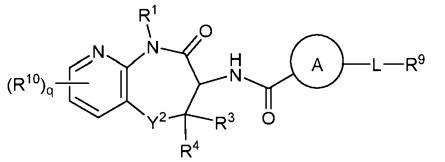
IIb



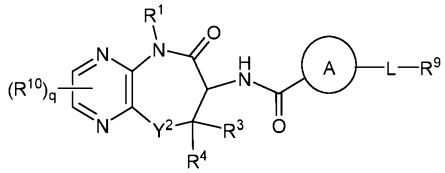
IIc



IId



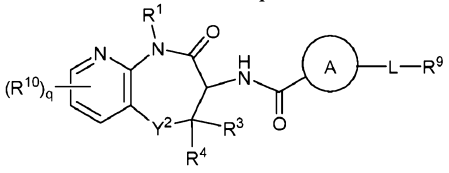
IIe



IIf

или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

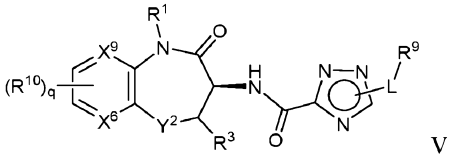
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы IIe:



IIe

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В конкретных вариантах реализации предложено соединение формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 и X^9 независимо представляют собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном;

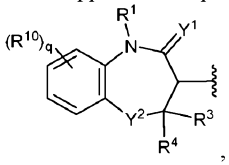
при условии, что когда оба из X^6 и X^9 представляют собой CR^{14}, верно одно или более из (i), (ii), (iii), (iv) и (v): (i) R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или необязательно замещенное гетероциклильное кольцо, (ii) L представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 объединен с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, (iii) R^9 замещен по меньшей мере одним циано, (iv) X^9 не является C-H, C-F, C-Cl или $C-CH_3$ и/или (v) X^6 не является C-H, C-F или $C-CH_3$; и дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

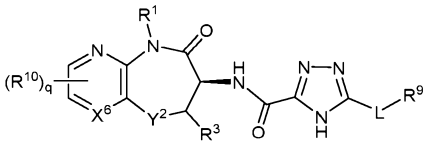
В конкретных вариантах реализации, когда фрагмент представляет собой



,

q равен 0 или

R^{10} представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил, и L отсутствует, тогда кольцо A представляет собой 3-, 4- или 5-членное моноциклическое кольцо. В конкретных вариантах реализации соединение формулы V представлено формулой Va:



Va

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галоге-

ном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

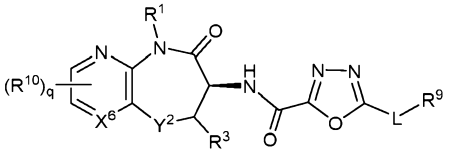
дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

В конкретных вариантах реализации соединение имеет формулу VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах реализации соединений формул Va и VI R^6 представляет собой CR^{14}. В конкретных вариантах реализации соединений формул Va и VI R^6 представляет собой N. В конкретных вариантах реализации соединений формул Va и VI R^{14} представляет собой водород.

В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) R^1 представляет собой C_1-C_6-алкил. В конкретных вариантах реализации соединений Формулы II (или ее подформул) R^1 представляет собой метил.

В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) R^3 представляет собой водород.

В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил. В конкретных вариантах реализации R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) L отсутствует или представляет собой $-S(O)_2-$ или $-C(R^8)_2-$.

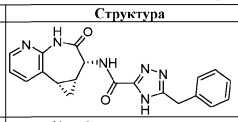
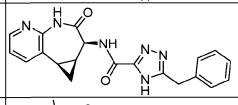
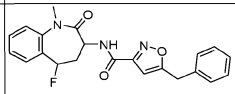
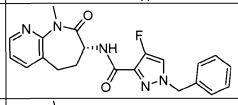
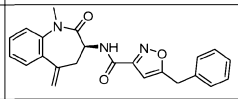
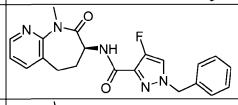
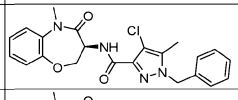
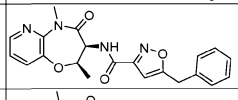
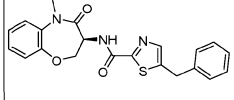
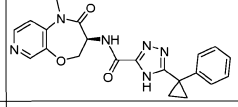
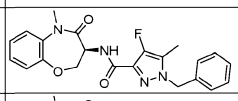
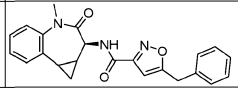
В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо. В конкретных вариантах реализации L представляет собой $-C(R^8)_2-$, и два R^8 взяты совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила.

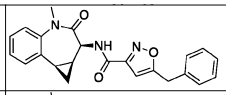
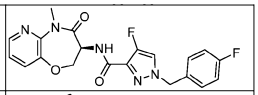
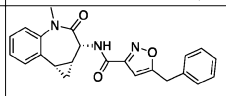
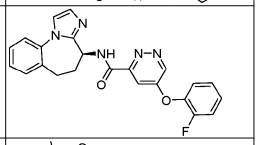
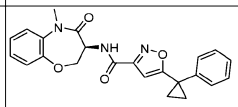
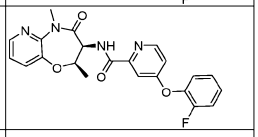
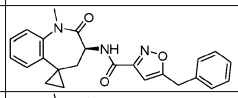
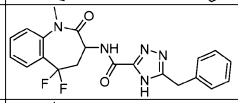
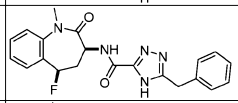
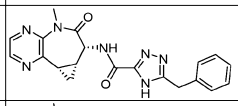
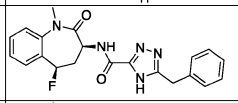
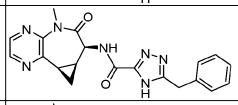
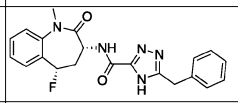
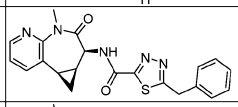
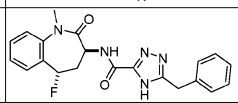
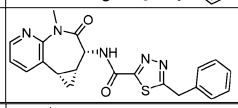
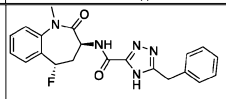
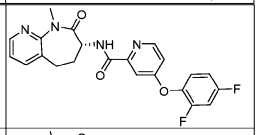
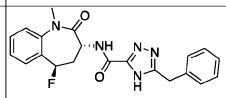
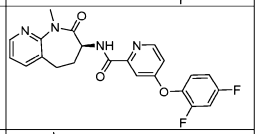
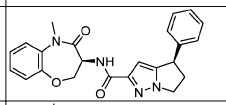
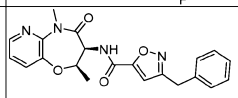
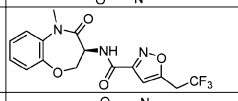
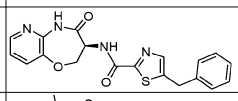
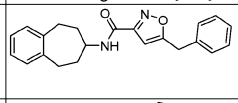
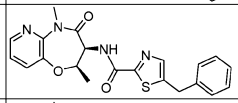
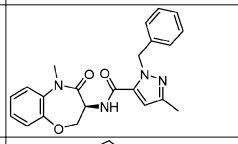
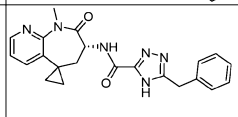
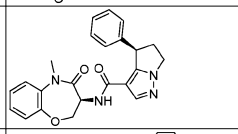
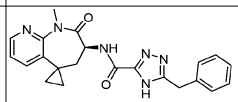
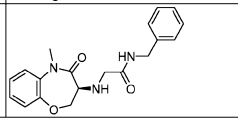
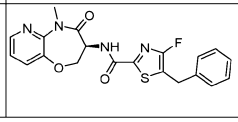
В конкретных вариантах реализации соединений формулы II (или ее подформул) R^9 представляет собой необязательно замещенный пиридил, фенил или 2,3-дигидро-1H-инденил.

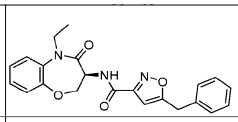
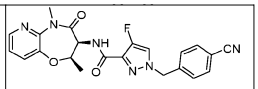
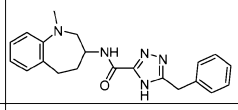
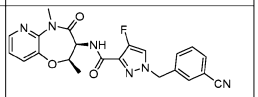
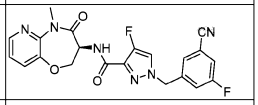
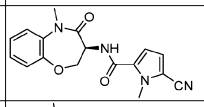
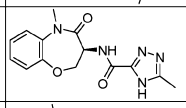
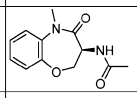
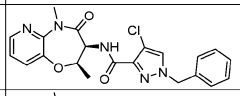
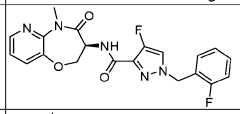
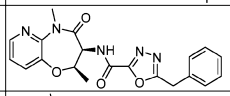
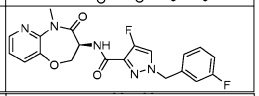
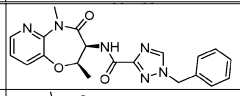
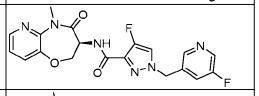
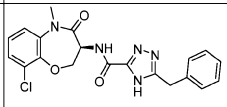
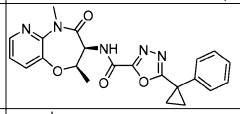
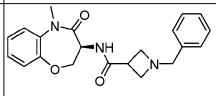
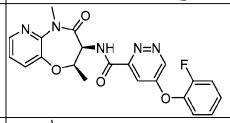
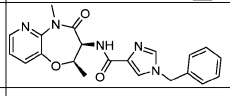
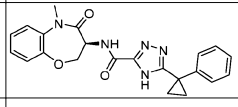
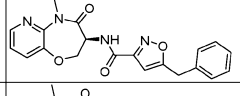
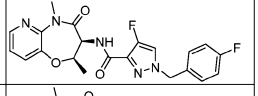
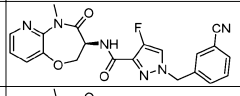
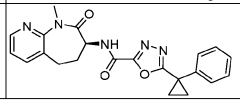
Понимают, что конкретные признаки, описанные в настоящем документе, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки, описанные в настоящем документе, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены раздельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящихся к химическим группам, представленным переменными, содержащимися в формуле II (и всех других формулах, описанных в настоящем документе), конкретно включены в настоящее изобретение, как если бы все возможные комбинации были упомянуты отдельно и непосредственно, при условии, что такие комбинации охватывают соединения, которые обеспечивают стабильные соединения (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на предмет биологической активности). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации вариантов применения и медицинских показаний, описанных в настоящем документе, таких как патологические состояния или нарушения, опосредованные взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, также конкретно включены в настоящее изобретение, как если бы все возможные подкомбинации химических групп и подкомбинации вариантов применения и медицинских показаний были упомянуты в настоящем документе отдельно и непосредственно. Кроме того, некоторые варианты реализации включают каждую комбинацию одного или более дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, как если бы все возможные комбинации были упомянуты отдельно и непосредственно.

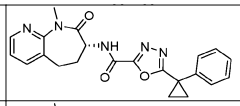
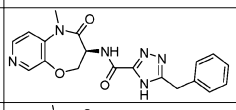
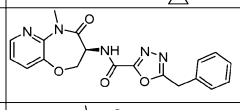
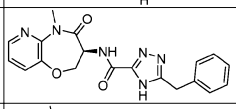
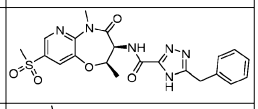
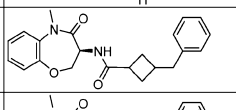
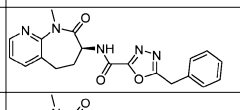
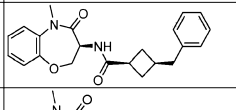
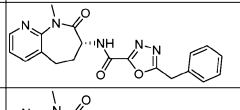
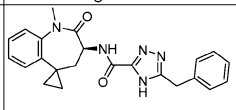
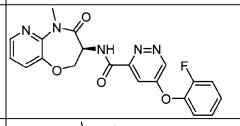
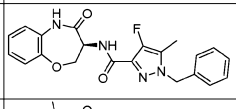
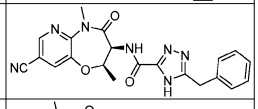
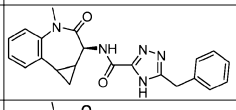
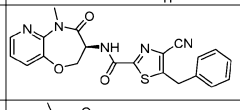
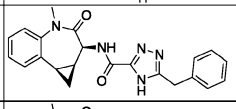
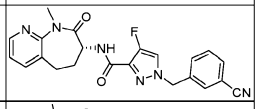
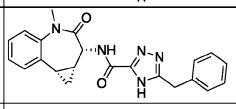
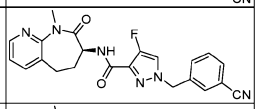
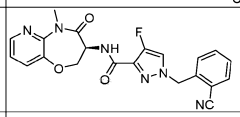
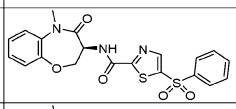
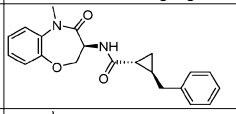
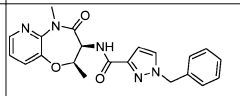
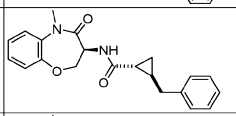
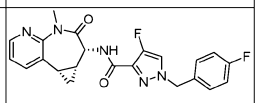
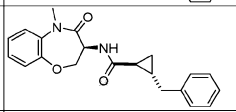
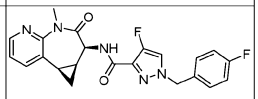
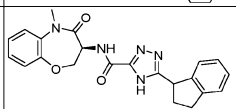
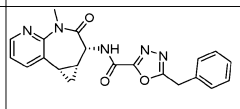
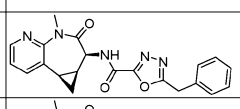
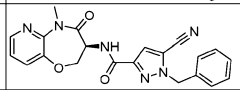
В конкретных вариантах реализации соединение может быть выбрано из соединений из табл. 1, 2, 3 или 4. Также в настоящее изобретение включены таутомеры, стереоизомеры и смеси стереоизомеров указанных соединений. Также в настоящее изобретение включено соединение, выбранное из табл. 1, 2, 3 или 4, или его фармацевтически приемлемая соль.

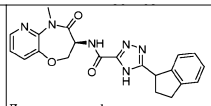
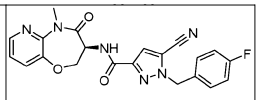
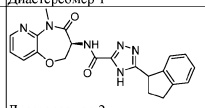
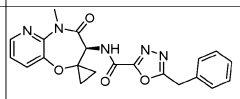
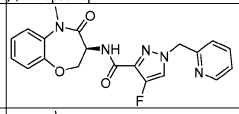
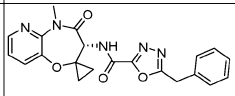
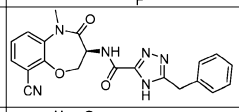
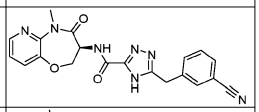
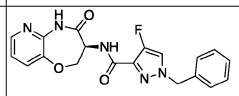
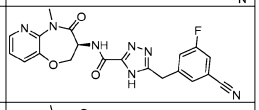
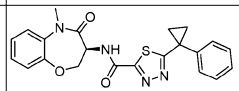
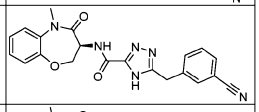
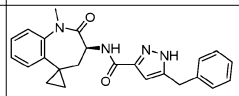
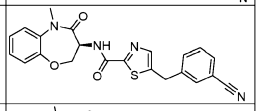
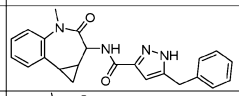
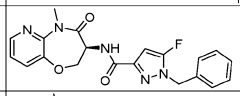
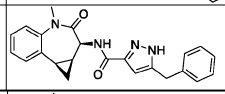
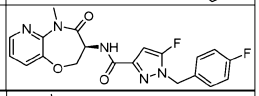
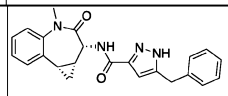
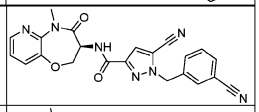
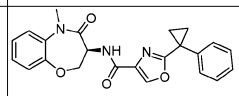
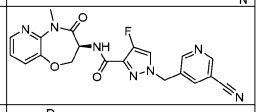
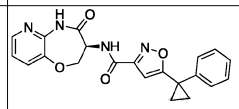
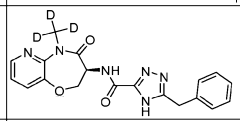
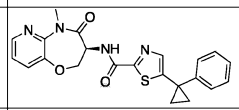
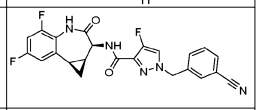
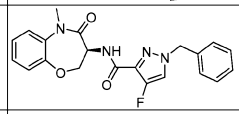
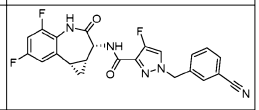
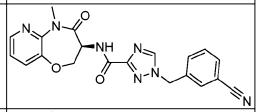
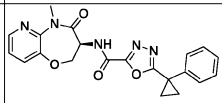
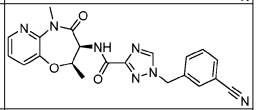
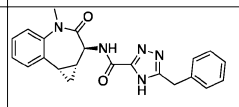
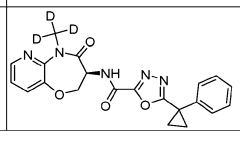
Таблица 1

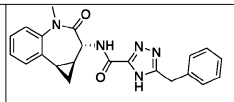
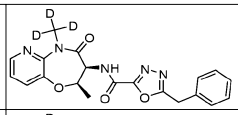
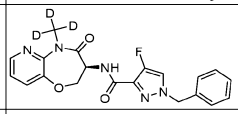
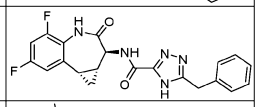
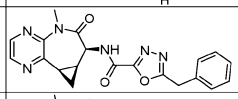
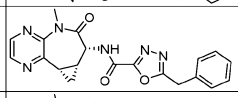
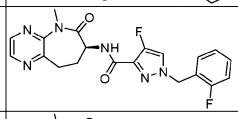
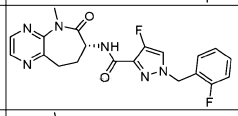
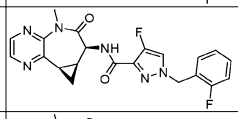
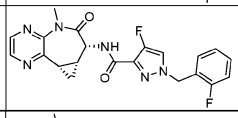
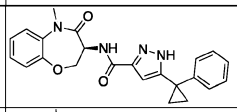
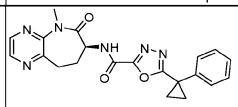
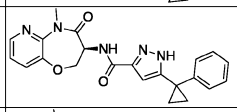
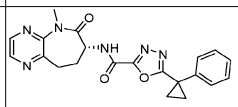
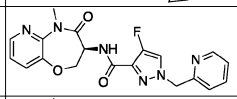
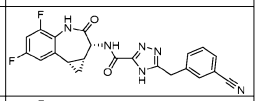
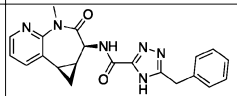
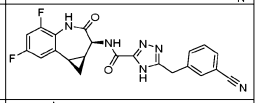
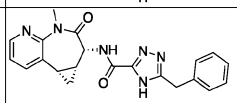
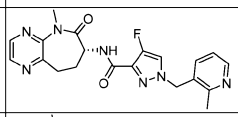
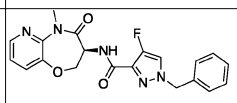
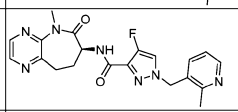
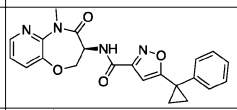
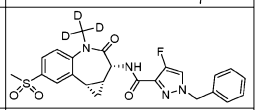
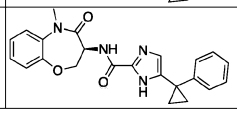
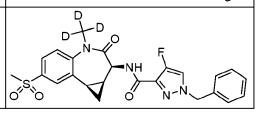
No.	Структура	No.	Структура
		110A	
		110B	
2		111A	
3		111B	
4		112	
5		113	
6			
7			

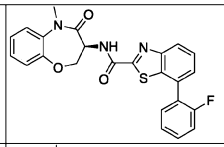
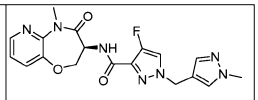
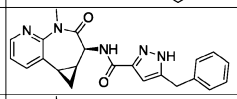
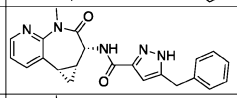
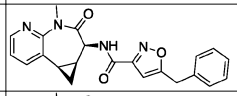
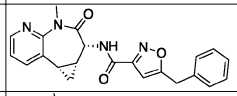
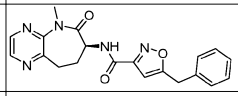
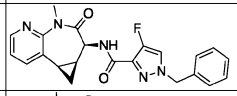
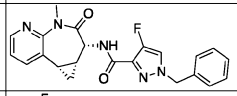
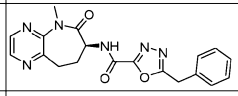
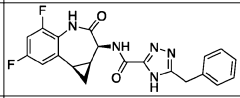
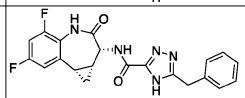
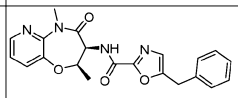
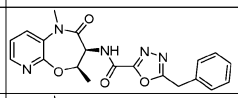
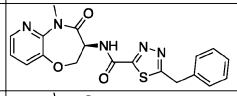
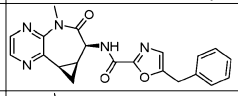
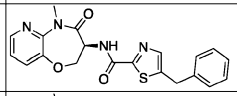
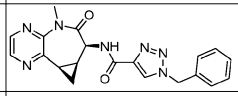
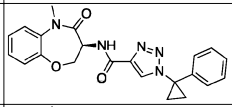
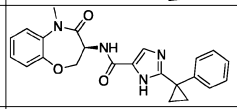
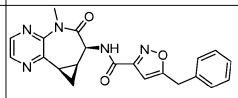
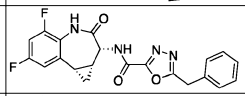
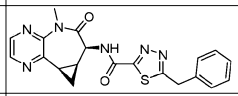
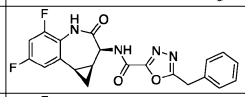
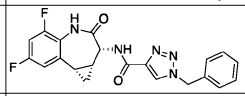
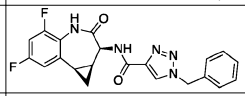
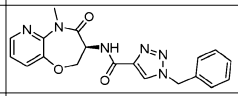
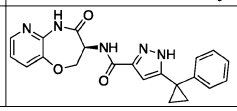
7A		115	
7B		116	
8		117	
9			
10			
11		119A	
11A		119B	
11B		120A	
12		120B	
12A		121A	
12B		121B	
13		122	
14		123	
15		124	
16		125A	
17		125B	
18		126	

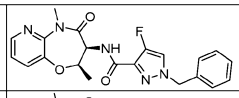
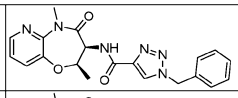
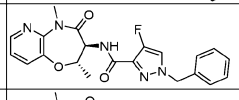
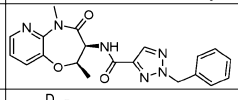
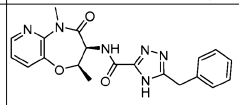
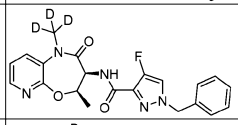
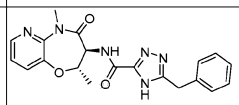
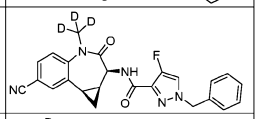
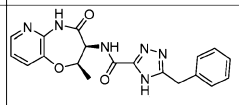
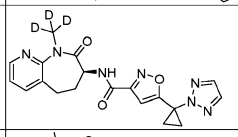
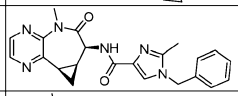
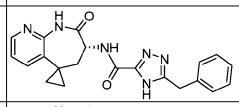
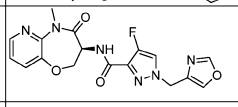
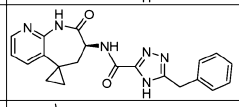
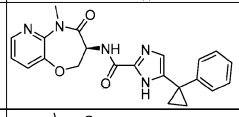
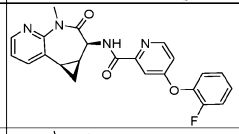
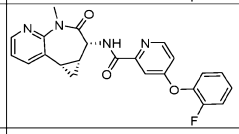
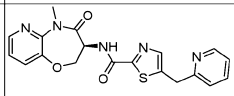
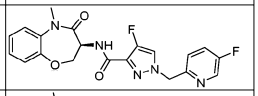
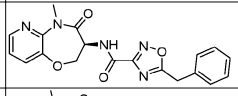
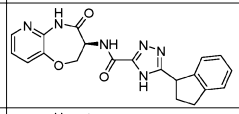
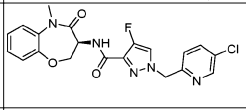
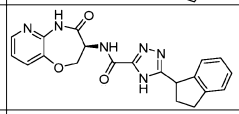
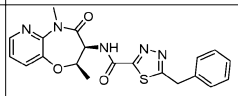
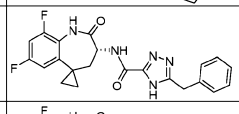
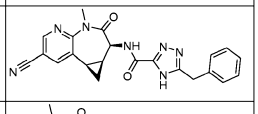
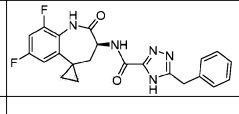
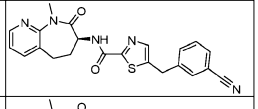
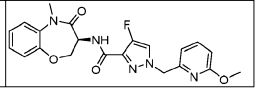
19		127	
20		128	
		130	
24			
25			
26		132	
		133	
		134	
		135	
		136	
		137	
32		138	
33		139	
		140	
35			
		142	
		143	
		144	
		145A	

		145B	
41		146	
42		147	
43		148A	
43A		148B	
44		149	
45		150	
46		151	
46A		152A	
46B		152B	
		153	
49			
50		155	
50A		156A	
50B		156B	
51		157A	
		157B	
		158	

54A	 Диастереомер 1	159	
54B	 Диастереомер 2	160A	
55		160B	
56		161	
57		162	
58		163	
59		164	
60		165	
60A		166	
60B		167	
61		168	
62		169	
63		170A	
64		170B	
		171	
66		172	
67A		173	

67B		174	
		175	
		176	
		177A	
		177B	
		178A	
		178B	
		179A	
		179B	
72		180A	
73		180B	
74		181A	
75A		181B	
75B		182A	
76		182B	
77		183A	
78		183B	

79		184	
80A			
80B			
81A			
81B		188	
82A			
82B		190	
83A			
83B		192	
		193	
85		194	
86		195	
87			
88		197	
89A		198	
89B			
90A			
90B		201	
91			

92		203	
93		204	
94		205	
95		206	
96		207	
		208	
98A		209	
98B			
99			
100A			
100B		213	
		214	
		215	
102A		216	
102B		217	
103A		218	
103B		219	
		220	

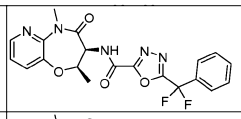
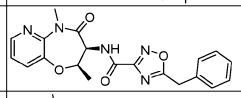
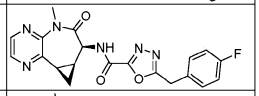
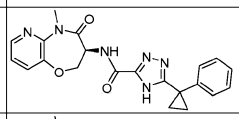
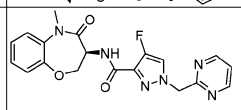
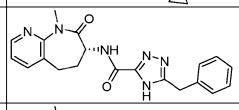
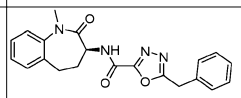
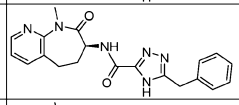
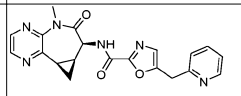
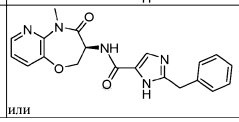
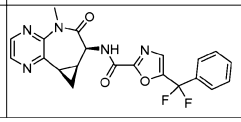
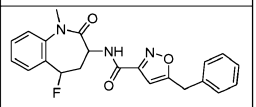
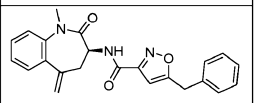
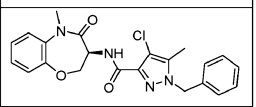
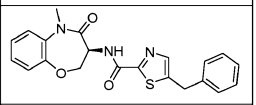
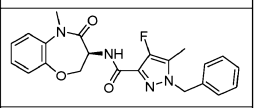
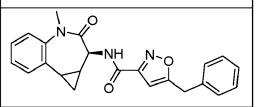
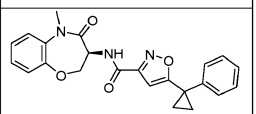
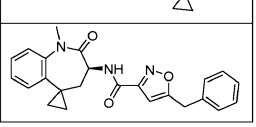
		221	
		222	
		223	
106		224	
107A		225	
107B		226	
108		227	
или			

Таблица 2

№	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

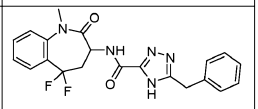
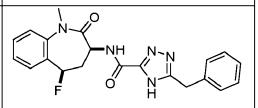
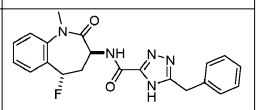
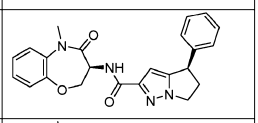
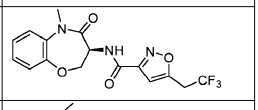
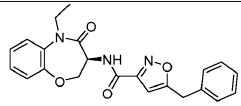
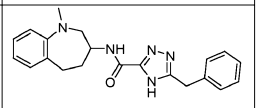
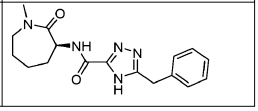
№	Структура
10	
11	
12	
13	
14	
19	
20	
23	

Таблица 3

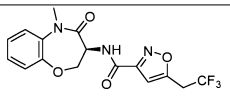
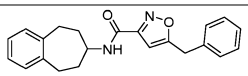
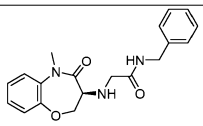
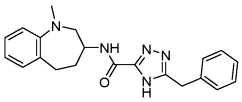
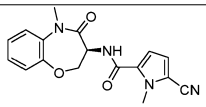
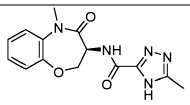
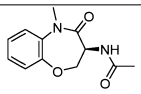
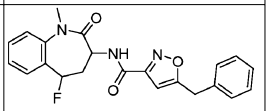
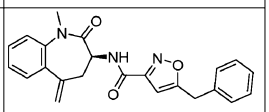
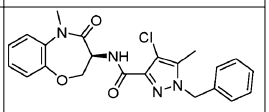
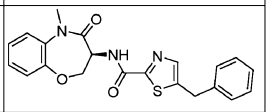
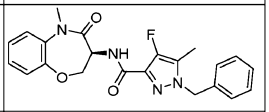
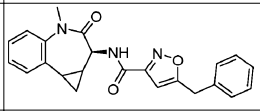
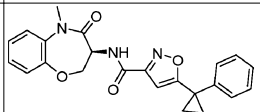
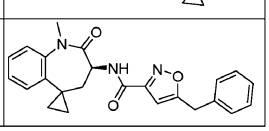
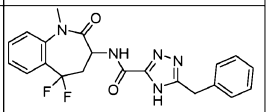
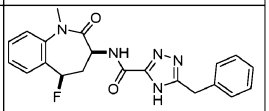
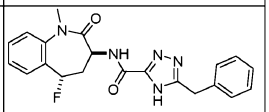
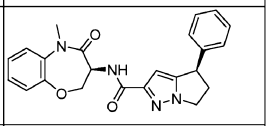
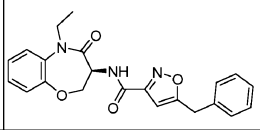
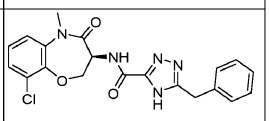
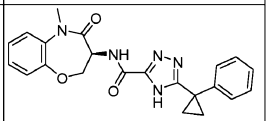
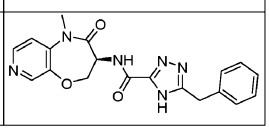
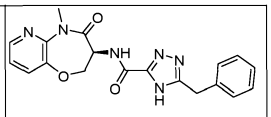
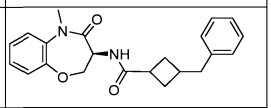
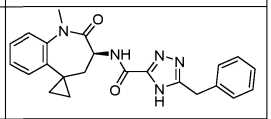
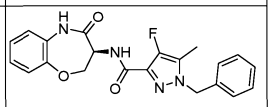
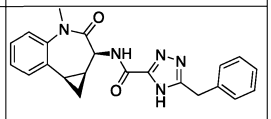
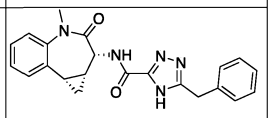
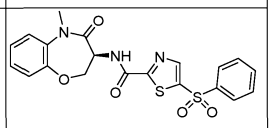
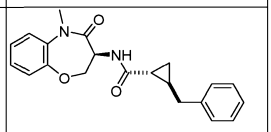
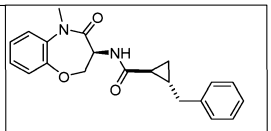
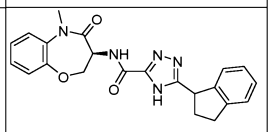
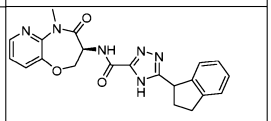
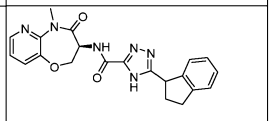
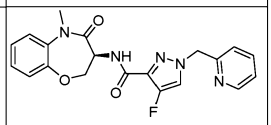
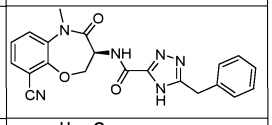
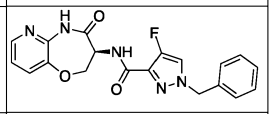
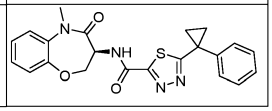
№	Структура
14	
15	
18	
20	
24	
25	
26	

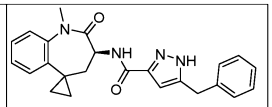
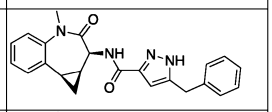
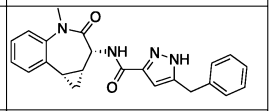
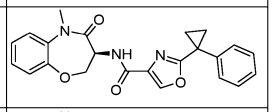
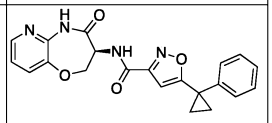
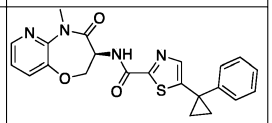
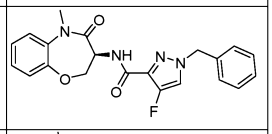
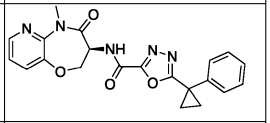
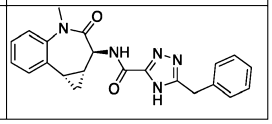
Таблица 4

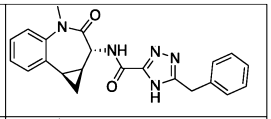
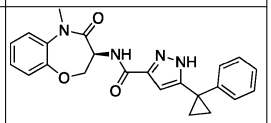
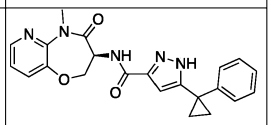
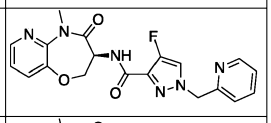
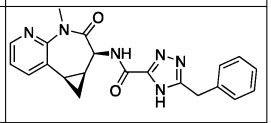
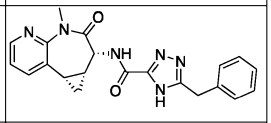
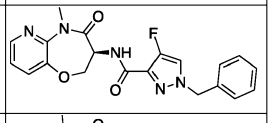
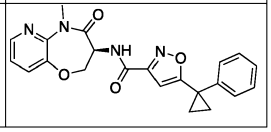
№	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

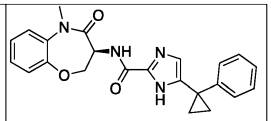
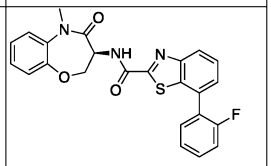
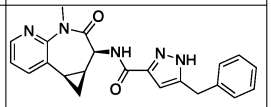
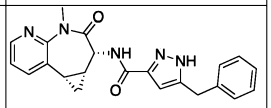
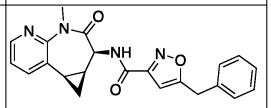
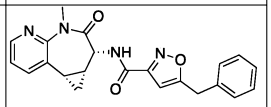
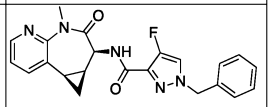
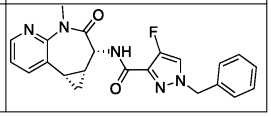
№	Структура
10	
11	
12	
13	
19	
32	
35	
41	

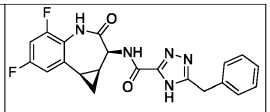
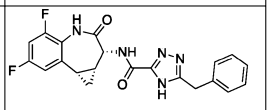
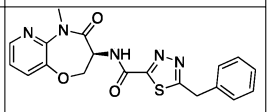
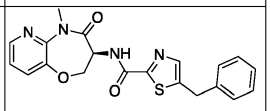
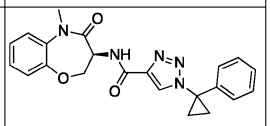
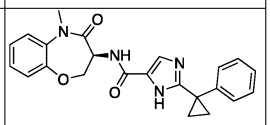
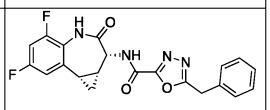
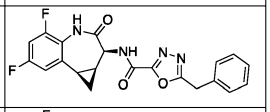
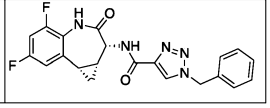
42	
43	
44	
45	
46A	
46B	
49	
50A	 Первый элюирующий изомер

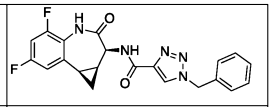
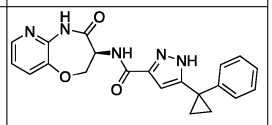
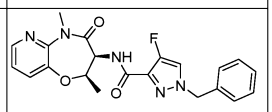
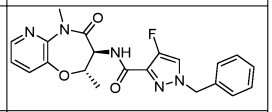
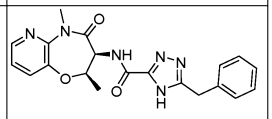
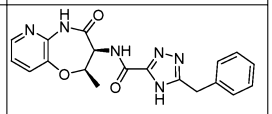
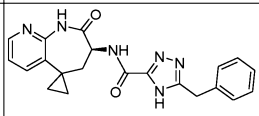
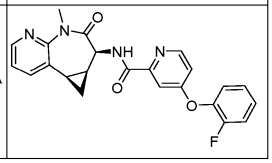
50B	 Второй элюирующий изомер
51	
54A	 Диастереомер 1
54B	 Диастереомер 2
55	
56	
57	
58	

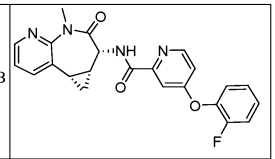
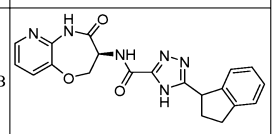
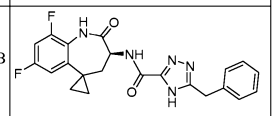
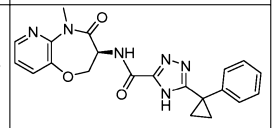
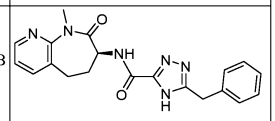
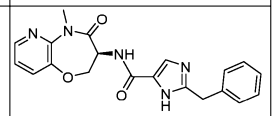
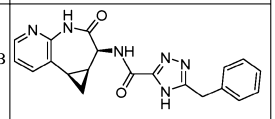
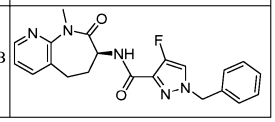
59	
60A	
60B	
61	
62	
63	
64	
66	
67A	

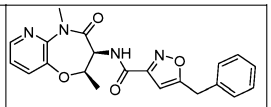
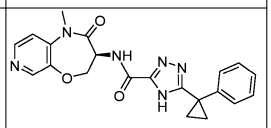
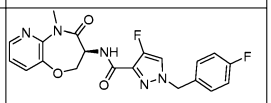
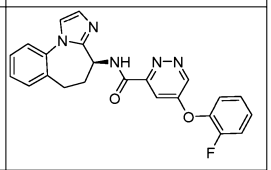
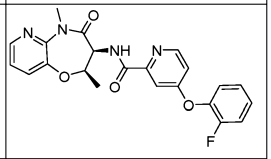
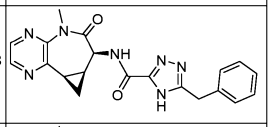
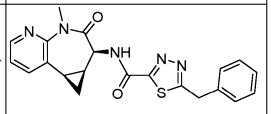
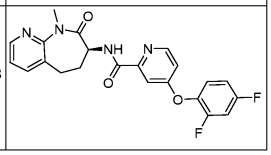
67B	
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	

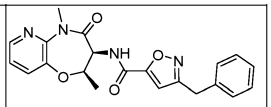
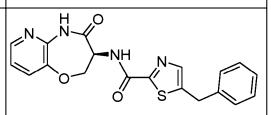
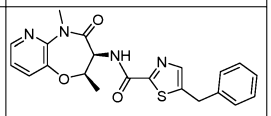
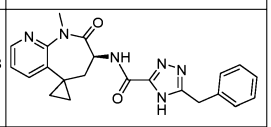
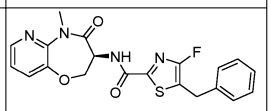
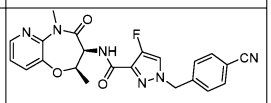
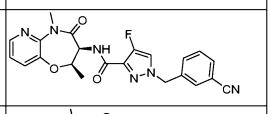
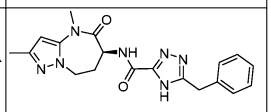
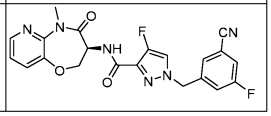
78	
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	

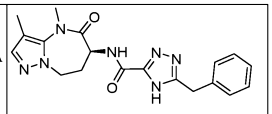
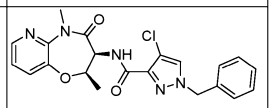
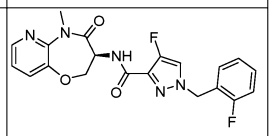
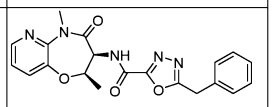
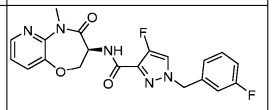
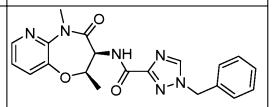
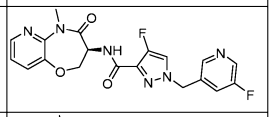
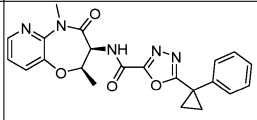
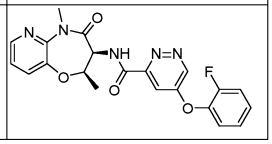
83A	
83B	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	

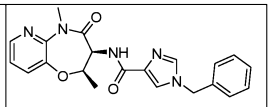
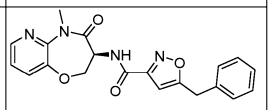
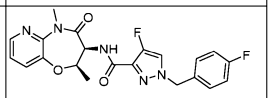
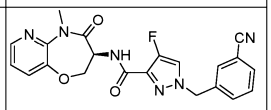
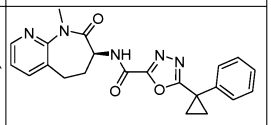
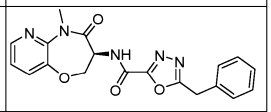
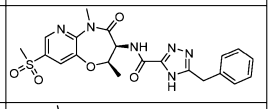
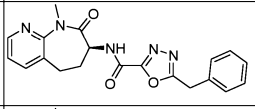
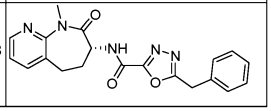
90B	
91	
92	
93	
94	
96	
98B	
100A	

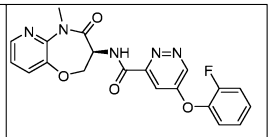
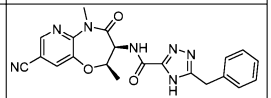
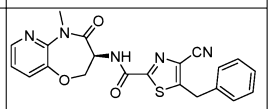
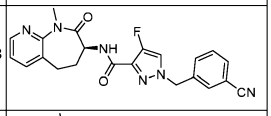
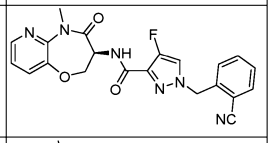
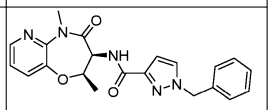
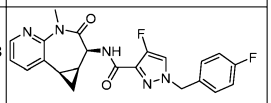
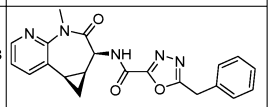
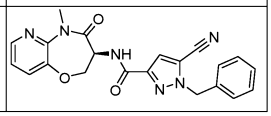
100B	
102B	
103B	
106	
107B	
108	
110B	
111B	

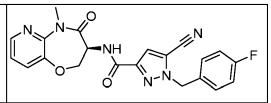
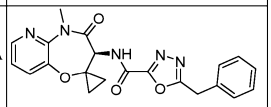
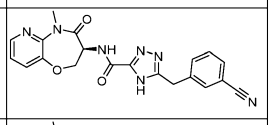
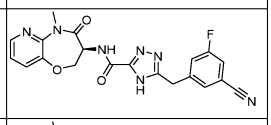
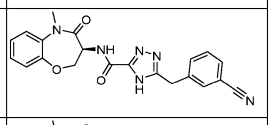
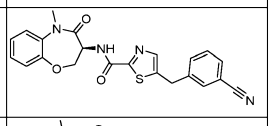
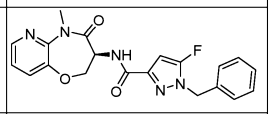
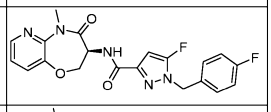
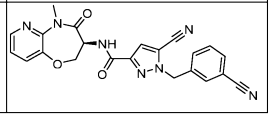
112	
113	
115	
116	
117	
119B	
120A	
121B	

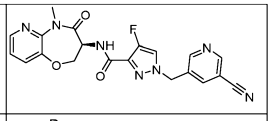
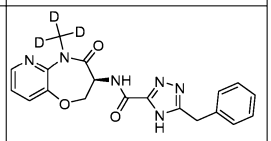
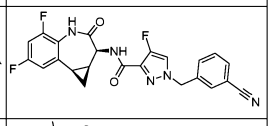
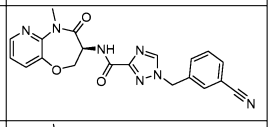
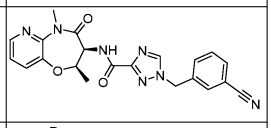
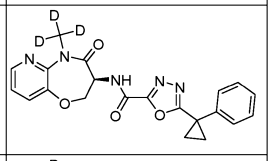
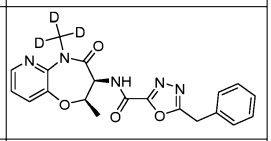
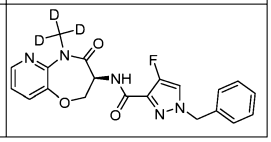
122	
123	
124	
125B	
126	
127	
128	
129A	
130	

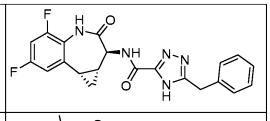
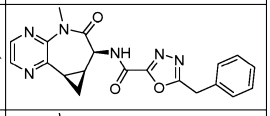
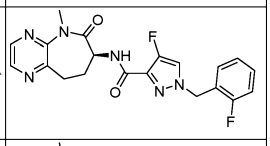
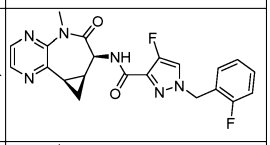
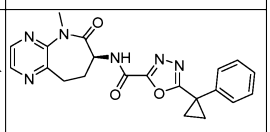
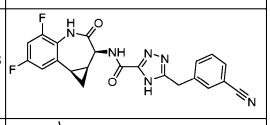
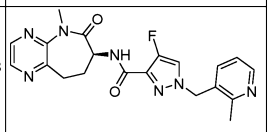
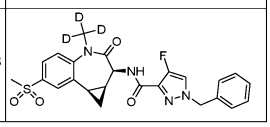
131A	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

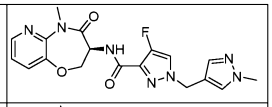
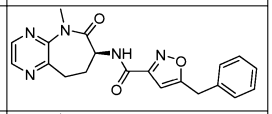
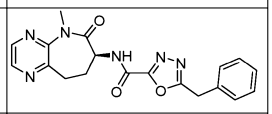
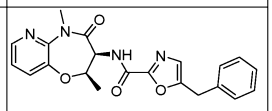
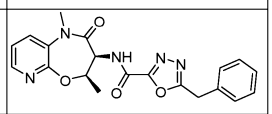
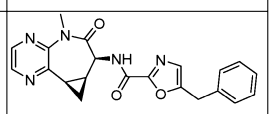
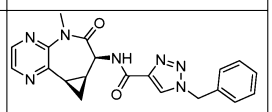
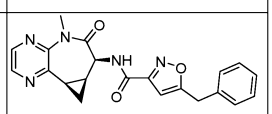
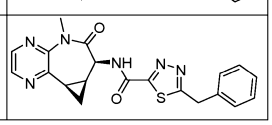
140	
142	
143	
144	
145A	
146	
147	
148A	
148B	

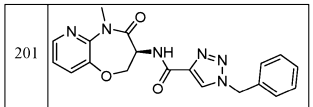
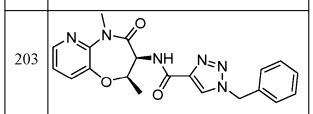
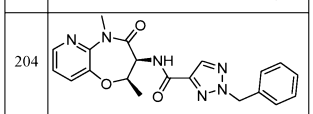
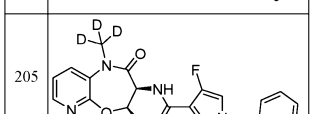
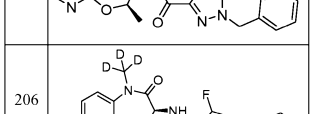
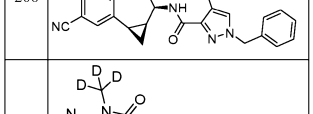
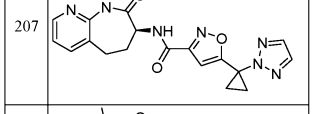
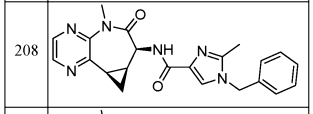
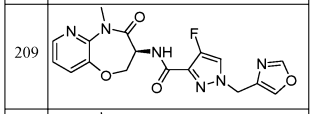
149	
150	
151	
152B	
153	
155	
156B	
157B	
158	

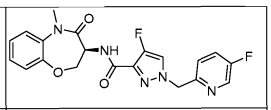
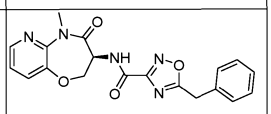
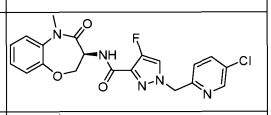
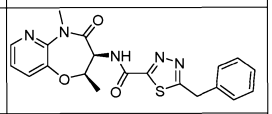
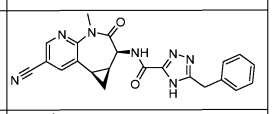
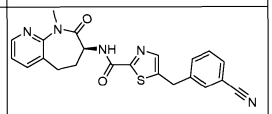
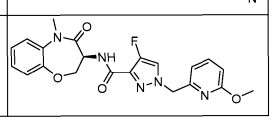
159	
160A	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

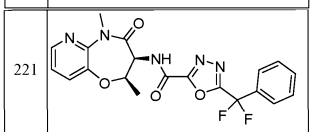
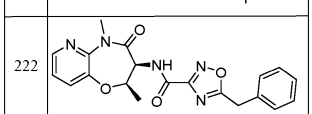
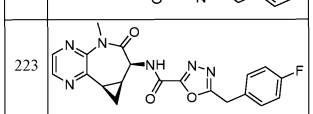
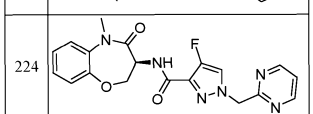
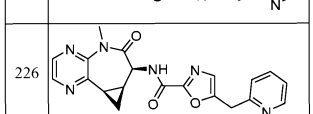
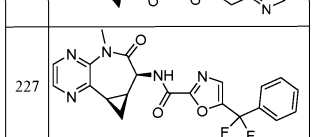
168	
169	
170A	
171	
172	
173	
174	
175	

176	
177A	
178A	
179A	
180A	
181B	
182B	
183B	

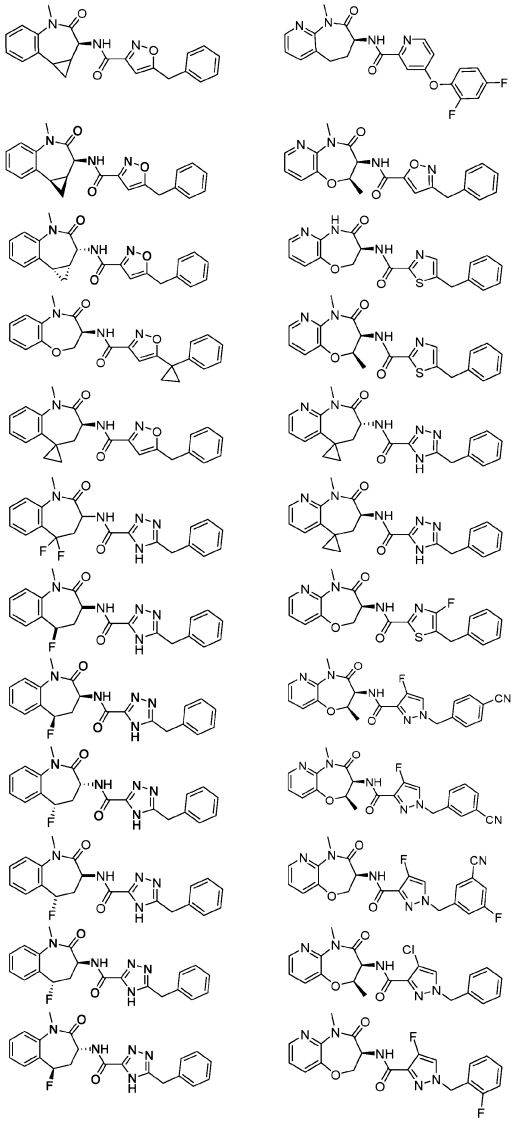
184	
188	
190	
192	
193	
194	
195	
197	
198	

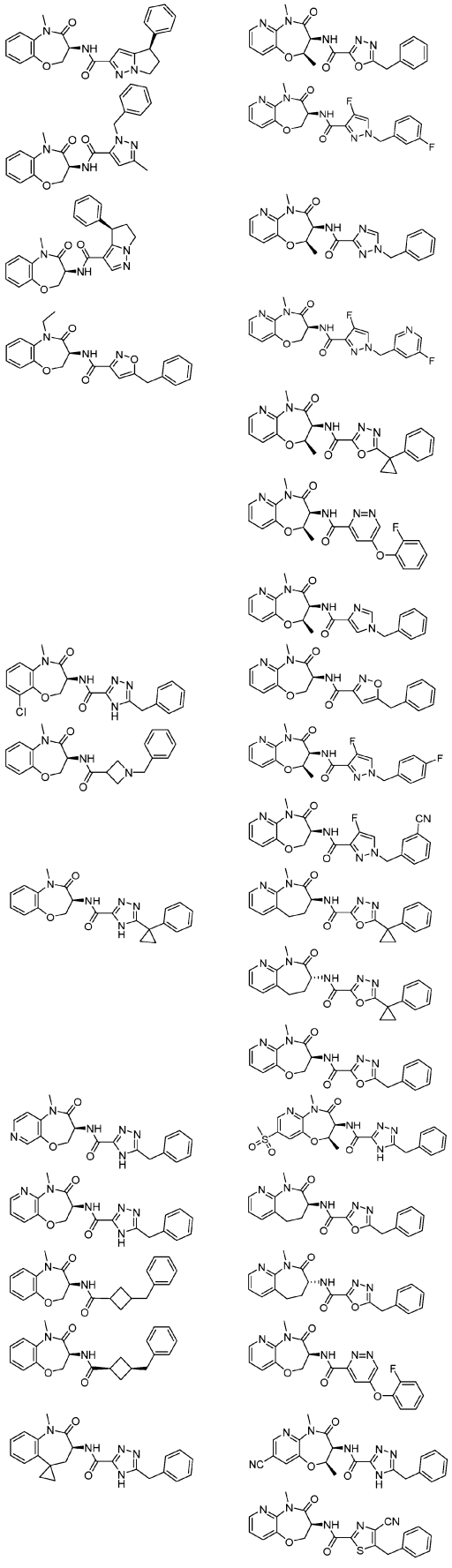
201	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
213	

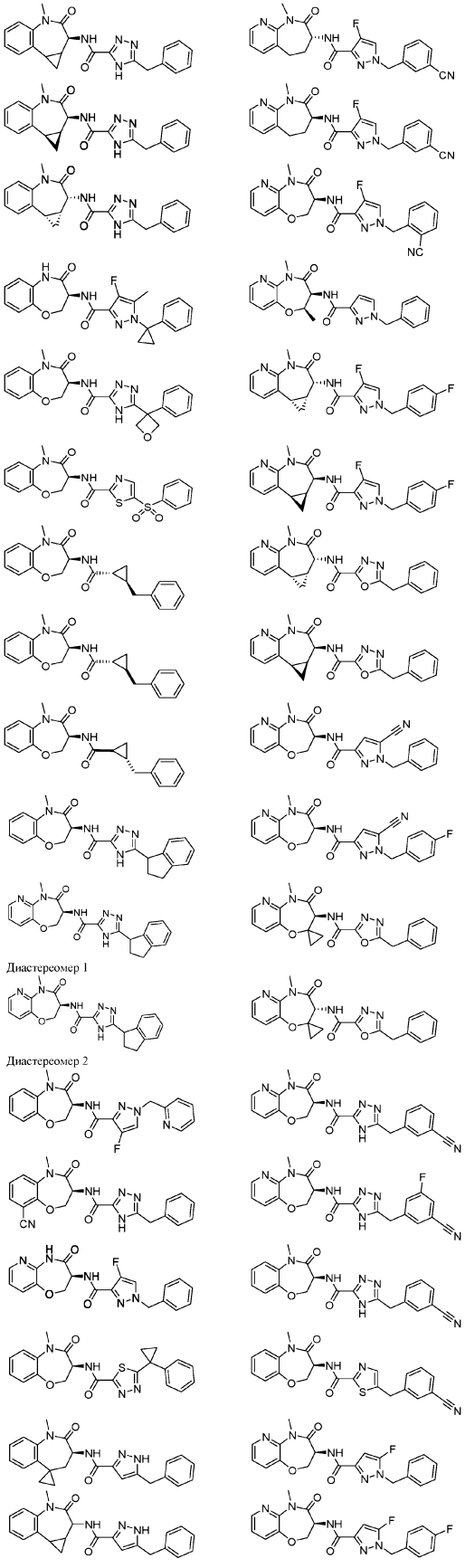
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

221	
222	
223	
224	
226	
227	

В конкретных вариантах реализации соединение может представлять собой:

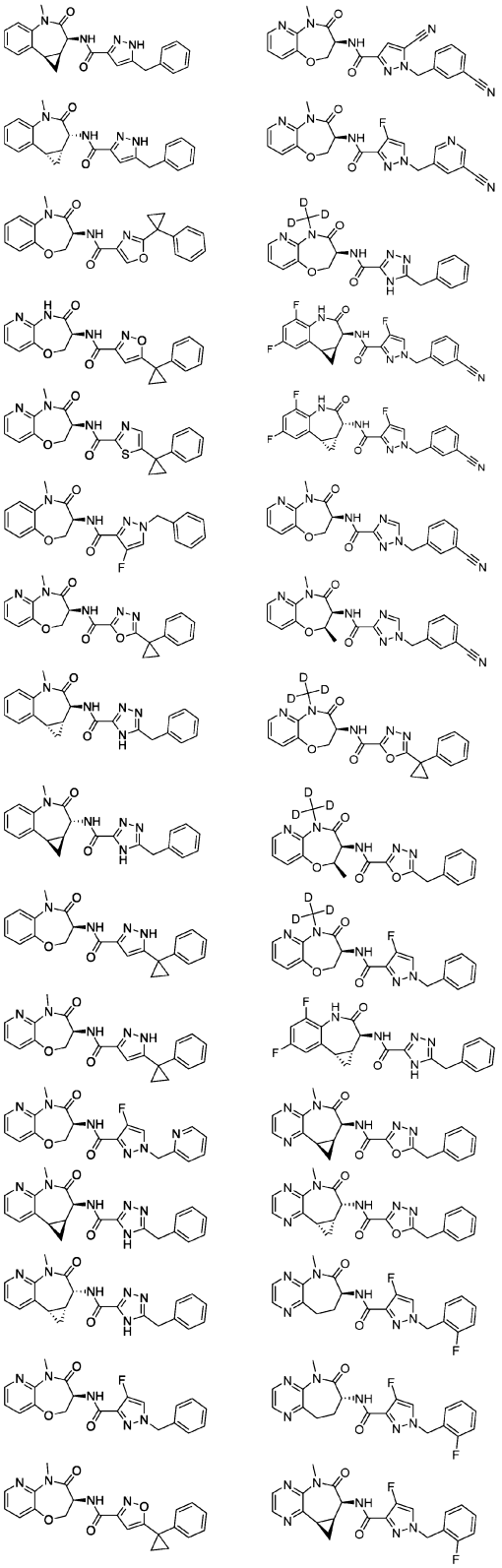


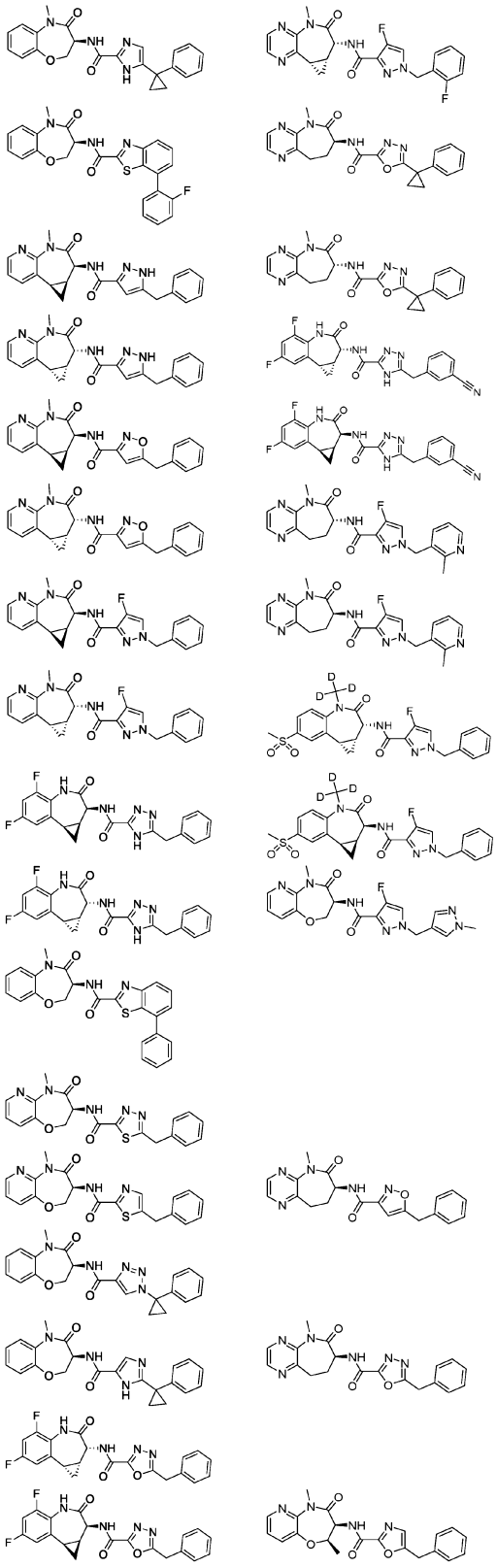


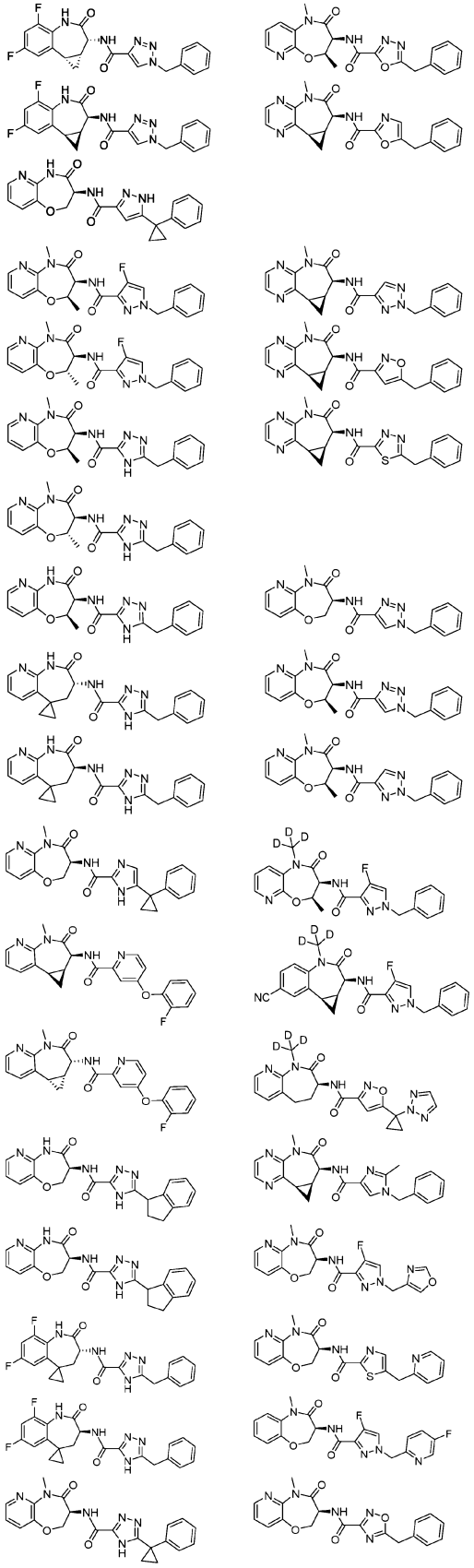


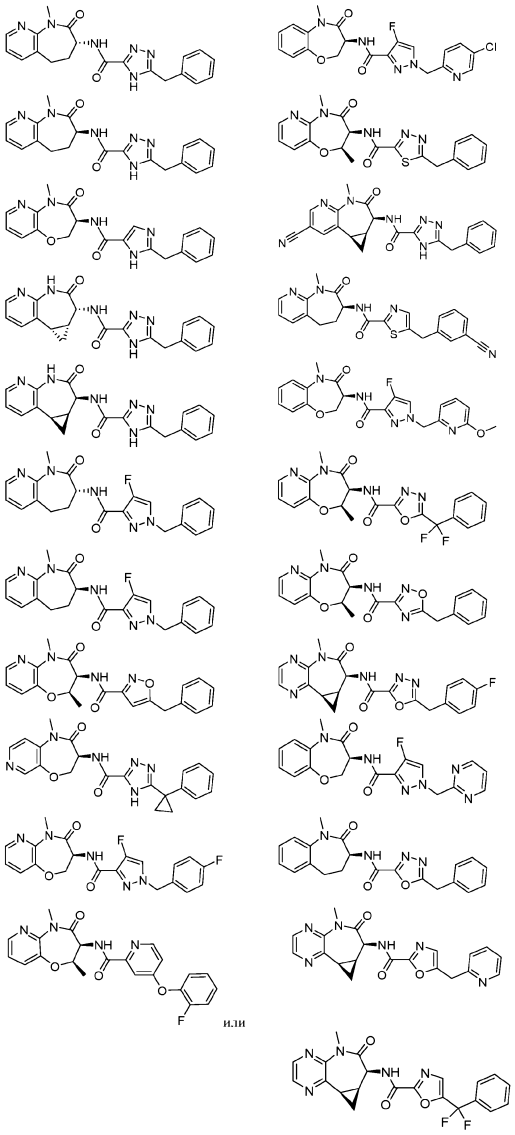
Диастереомер 1

Диастереомер 2



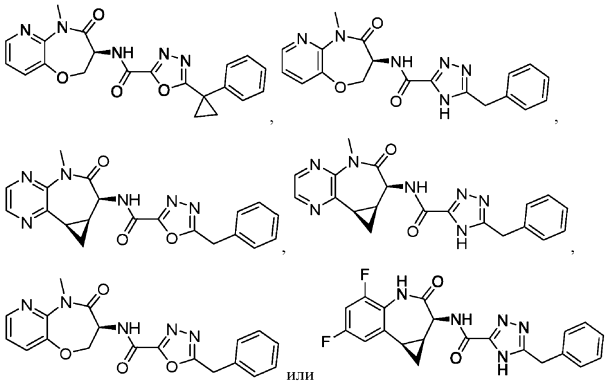






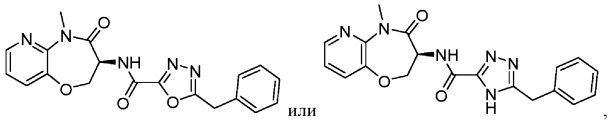
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



или его стереоизомер или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способы лечения и применение.

"Лечение" представляет собой подход к получению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут

включать одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или патологического состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, обусловленных указанным заболеванием или патологическим состоянием, и/или уменьшение степени указанного заболевания или патологического состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизация указанного заболевания или патологического состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования указанного заболевания или патологического состояния, и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастазирования) указанного заболевания или патологического состояния); и/или в) облегчение указанного заболевания, то есть вызывание регрессии клинических симптомов (например, облегчение состояния при заболевании, обеспечение частичной или полной ремиссии указанного заболевания или патологического состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, откладывание прогрессирования указанного заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение выживаемости).

"Предотвращение" обозначает любое лечение заболевания или патологического состояния, которое предотвращает развитие клинических симптомов указанного заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (включая человека) с повышенным риском или семейной историей заболевания или патологического состояния.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое является или будет являться объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут подходить для применения в терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В одном варианте реализации субъект представляет собой человека.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога обозначает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облечение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для ослабления симптома заболевания или патологического состояния, описанных в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от субъекта, а также заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению, массы тела и возраста субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния, а также способа введения, который может быть легко определен средним специалистом в данной области.

Термин "травма" в контексте настоящего документа относится к любому физическому урону организму, нанесенному при нападении, несчастном случае, переломе и т.д. Термин "ишемия" относится к сердечно-сосудистому нарушению, характеризующемуся состоянием с малым содержанием кислорода, обычно связанному с затруднением артериального кровоснабжения или неадекватным кровотоком, которые приводят к гипоксии в ткани. Термин "инсульт" относится к сердечно-сосудистым нарушениям, вызванным кровяным сгустком или кровотечением в головном мозге, наиболее часто вызываемым временным прекращением кровотока в мозгу с момента блокировки кровеносного сосуда сгустком, и в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения термин "инсульт" относится к ишемическому инсульту или геморрагическому инсульту. Термин "инфаркт миокарда" относится к сердечно-сосудистому нарушению, характеризующемуся локализованным некрозом, являющимся следствием затруднения кровоснабжения.

Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для клеточных популяций in vivo или ex vivo. "In vivo" означает в живущем индивиде, то есть в животном или человеке. В данном контексте, способы, описанные в настоящем документе, можно применять у индивида в терапевтических целях. "Ex vivo" означает вне живущего индивида. Примеры клеточных популяций ex vivo включают клеточные культуры in vitro и биологические образцы, включая образцы жидкостей или тканей, полученные от индивидов. Такие образцы могут быть получены при помощи методов, хорошо известных в данной области. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В данном контексте, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять ex vivo для определения оптимального режима и/или дозировок для введения соединения согласно настоящему изобретению для конкретного назначения, типа клеток, индивида и других параметров. Тщательно подобранную при таком применении информацию можно использовать в экспериментальных целях или в клинической практике для установки протоколов лечения in vivo. Другие варианты применения ex vivo, для которых могут подходить соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут очевидны специалистам в данной области. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения их безопасных или переносимых дозировок у субъектов, являющихся и не являющихся человеком. Такие свойства могут быть изучены с использованием известных для специалистов в данной области методов.

Эксперименты с моделями на животных с нокаутированными генами и Некростатином 1, ингибитором взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, показали эффективность ингибирования взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 при защите тканей от воспалительных заболеваний кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), псориаза, некроза фоторецепторов, вызванного отслоением сетчатки, пигментной дистрофии сетчатки, острого панкреатита, вызванного церулеином, а также сепсиса/синдрома системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), и ишемического повреждения головного мозга с улучшением, ишемического и реперфузионного повреждения сетчатки, болезни Хантингтона, ишемического и реперфузионного повреждения почки, повреждения почки, вызванного цисплатином, травматического повреждения головного мозга, злокачественных новообразований крови и солидных органов, бактериальных инфекций и вирусных инфекций (например, туберкулеза и гриппа) и лизосомных болезней накопления.

Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 согласно настоящему изобретению, следовательно, подходят для применения для лечения заболеваний и нарушений, опосредованных взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания или нарушения, некротические заболевания клеток, нейродегенеративные заболевания, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), заболевания глаз, инфекции и злокачественные новообразования. В конкретных вариантах реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, могут ингибировать воспаление, защищать ткань или клетку от повреждения или нежелательной клеточной смерти (например, некроза или апоптоза), облегчать симптомы и улучшать иммунный ответ или нейронную функцию у пациента, страдающего любым из ранее упомянутых заболеваний или патологических состояний. Более того, указанные соединения могут подходить для лечения иммуноопосредованного заболевания, такого как, но не ограничиваясь ими, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания и предотвращение отторжения трансплантата.

В настоящем документе предложены соединения и композиции, которые предназначены для применения для лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1. Также предложен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание, связанное с SNP A20.

Различные конкретные заболевания и нарушения описаны ниже. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, некротическое заболевание клеток, нейродегенеративное заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание глаз, злокачественное новообразование, иммуноопосредованное заболевание, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, отслоение сетчатки, пигментную дистрофию сетчатки, макулярную дегенерацию, панкреатит, атопический дерматит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системную красную волчанку, синдром Шегрена, системную склеродермию, антифосфолипидный синдром, васкулит, остеоартрит, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные болезни печени и желчных путей, первичный склерозирующий холангит, нефрит, глютеиновую болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), отторжение трансплантата, ишемическое и реперфузионное повреждение солидных органов, сепсис, синдром системной воспалительной реакции, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, астму, рассеянный склероз, диабет I типа, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, лихорадку, связанную с интерлейкин-1-превращающим ферментом, хроническую обструктивную болезнь легких, периодический синдром, связанный с фактором некроза опухолей, периодонтит, травму, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, инфекцию, лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна-Пика, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), деменцию, связанную с ВИЧ, дегенеративное заболевание сетчатки, глаукому, возрастную дегенерацию макулы, псориаз, псориатический артрит, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, деменцию, болезнь Хантингтона, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга, атаксию Фридрейха, ревматоидный артрит, болезнь телец Леви или прионное нарушение. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой травму, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, инфекцию, лизосомную болезнь накопления, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше, болезнь Краббе, сепсис, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), болезнь Хантингтона, деменцию, связанную с ВИЧ, энцефалопатию, дегенеративное заболевание сетчатки, глаукому, возрастную дегенерацию макулы, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит или воспалительное заболевание кишечника. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера, АБС, наследственную атаксию Фридрейха, болезнь Хантингтона, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассе-

янный склероз, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, инсульт, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга, лизосомную болезнь накопления или прионное нарушение. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой АБС. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой лизосомную болезнь накопления. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В конкретных вариантах реализации указанное нарушение представляет собой ишемическую болезнь органов, включая, но не ограничиваясь ими, головной мозг, сердце, почка и печень. В некоторых различных вариантах реализации указанное нарушение представляет собой заболевание глаз, такое как дегенеративное заболевание сетчатки, глаукому или возрастную дегенерацию макулы. В некоторых различных вариантах реализации указанное нарушение представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС).

В конкретных вариантах реализации указанные соединения и композиции подходят для лечения псориаза.

В конкретных вариантах реализации указанное нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит (оба из которых вместе в целом известны как воспалительное заболевание кишечника). В конкретных вариантах реализации млекопитающее является приматом, собачьим или кошачьим субъектом. В конкретных вариантах реализации млекопитающее является субъектом-человеком. Не желая быть связанными теорией, считают, что ингибирование взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1 соединениями, раскрытыми в настоящем изобретении, отвечает, по меньшей мере отчасти, за их противовоспалительную активность. Соответственно, варианты реализации настоящего изобретения также включают способы ингибирования взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, in vitro или у субъекта, нуждающегося в этом, причем такой способ включает приведение в контакт взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 и соединения, раскрытого в настоящем документе. В некоторых из указанных вариантов реализации ингибирование взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 эффективно для блокирования (частичного или полного) высвобождения медиаторов воспаления, таких как ФНО и/или IL6.

В конкретных вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита с системным началом (SoJIA), спондилоартрита, остеоартрита, псориаза, болезни Крона, язвенного колита и рассеянного склероза, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. В конкретных вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного гепатита, атеросклероза, нейтрофильных дерматозов или редкого заболевания, вызванного мутациями A20, NEMO или LUBAC, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. В конкретных вариантах реализации соединение имеет формулу II (или любую формулу, описанную в настоящем документе, или их таутомер), где A представляет собой триазол. В конкретных вариантах реализации соединение имеет формулу V или Va. В конкретных вариантах реализации указанный способ включает введение соединения 42 или его таутомера.

Воспалительные заболевания или нарушения.

Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения воспалительных заболеваний и нарушений. При воспалительных заболеваниях и нарушениях обычно наблюдают высокие уровни воспаления в соединительных тканях или дегенерацию таких тканей.

Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний и нарушений включают болезнь Альцгеймера, анкилозирующий спондилит, артрит, включая остеоартрит, ревматоидный артрит (РА), псориаз, астму, атеросклероз, болезнь Крона, колит, дерматит, дивертикулит, фибромиалгию, гепатит, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), системную красную волчанку (СКВ), нефрит, болезнь Паркинсона и язвенный колит.

В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения ревматоидного артрита (РА). В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения язвенного колита. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения псориаза. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения псориаза или псориатического артрита. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой спондилоартрит.

Некротические заболевания клеток.

Соединения, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения заболеваний/нарушений, вызванных или другим образом связанных с некрозом. Термин "некротическое заболевание клеток" относится к заболеваниям, связанным или вызванным некрозом клеток, такими как травма, ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, инфекция, болезнь Гоше, болезнь Краббе, сепсис, болезнь Паркин-

сона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, болезнь Хантингтона, деменция, связанная с ВИЧ, дегенеративное заболевание сетчатки, глаукома, возрастная дегенерация макулы, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит или воспалительное заболевание кишечника.

Некротические заболевания клеток могут быть острыми заболеваниями, такими как травма, ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, септический шок, вызванный летальным токсином сибирской язвы, сепсис, клеточная травма, вызванная LPS, и Т-клеточная смерть, вызванная ВИЧ, ведущая к иммунодефициту. Некротические заболевания клеток также включают хронические нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, болезнь Альцгеймера, инфекционные энцефалопатии и деменцию, такую как деменцию, связанную с ВИЧ.

Нейродегенеративные заболевания и заболевания ЦНС.

Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, также подходят для применения для лечения нейродегенеративных заболеваний. Нейродегенеративные заболевания могут негативно воздействовать на многие виды деятельности организма, такие как баланс, движение, речь, дыхание и сердечная функция. Нейродегенеративные заболевания могут быть генетическими или вызванными нарушениями, такими как алкоголизм, опухоли, инсульты, токсины, химические вещества и вирусы.

Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний включают болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), атаксию Фридрейха, болезнь Хантингтона, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона и спинальную мышечную атрофию. В конкретных вариантах реализации нейродегенеративные заболевания и заболевания ЦНС включают болезнь Ниманна-Пика, тип С1 (NPC1), болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), атаксию Фридрейха, болезнь Хантингтона, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона и спинальную мышечную атрофию.

В конкретных вариантах реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения NPC1 путем ингибирования некроптоза, который приводит к потере нейронов. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения болезни Альцгеймера. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения болезни Паркинсона. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения амиотрофического бокового склероза (АБС).

В более широком смысле, ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, могут быть применены для сохранения жизнеспособности нейронов и стимуляции роста аксонов и нервных функций в центральной нервной системе (ЦНС). Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для уменьшения или даже обращения потери когнитивных, моторных и сенсорных функций, связанной с заболеванием или нарушением в ЦНС, путем сохранения жизнеспособности нейронов и/или стимуляции регенерации аксонов и/или нервных функций.

Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, могут быть применены в способе стимуляции регенерации аксона в нейроне ЦНС, таком как сенсорный нейрон ЦНС, двигательный нейрон, кортикальный нейрон, мозжечковый нейрон, нейрон гиппокампа и нейрон среднего мозга. Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, могут быть применены в способе стимуляции нервной функции или сохранения жизнеспособности после повреждения нейрона ЦНС. В других вариантах реализации указанные соединения могут быть применены для стимуляции регенерации аксона нейрона ЦНС, который подвергся дегенерации при заболевании или нарушении в ЦНС. Ингибиторы RIP (взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1) можно вводить любыми стандартными методами, например, локально в нейрон, или применять ex vivo перед приживлением.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения нарушения в ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом, где симптомом нарушения в ЦНС является дегенерация аксона или повреждение в нейроне ЦНС. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы стимулировать регенерацию аксона у нейрона ЦНС, затронутого нарушением в ЦНС. После введения могут быть оценены нервные функции, например, в качестве показателя регенерации аксона. Также предполагается, что после введения указанного соединения или композиции функция нейрона ЦНС сохраняется или улучшается по сравнению с функцией нейрона до введения.

Неограничивающие примеры заболеваний или нарушений в ЦНС включают повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, деменцию, инсульт, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, инсульт, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга и прионное нарушение.

В примерах вариантов реализации нарушение в ЦНС представляет собой травму головного мозга или травму спинного мозга.

Также в настоящем документе предложены способы стимуляции выживания нейронов и регенера-

ции аксонов в ЦНС. Нарушения в ЦНС, характеризующиеся нарушенным или сниженным ростом аксонов или дегенерацией аксонов, могут быть следствием повреждения нейронов ЦНС (например, травмы, хирургического вмешательства, сдавления нерва, контузии нерва, перерезки нерва, нейротоксичности или другого физического повреждения головного или спинного мозга) или нейродегенеративного заболевания ЦНС, при котором симптомом указанного заболевания является денегерация аксонов (например, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, диабетическая нейропатия, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, инсульт, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемия головного мозга, прионное нарушение (например, болезнь Кройцфельда-Якоба). В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС представляет собой повреждение головного мозга (например, травматическое повреждение головного мозга) или повреждение спинного мозга (например, хроническое, острое или травматическое повреждение спинного мозга. В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на базовые жизненные функции субъекта, такие как дыхание, сердечный ритм и кровяное давление, например, повреждение или аневризма в стволе мозга.

В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на когнитивные способности субъекта. В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на движение и/или силу субъекта. В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на координацию субъекта.

В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на когнитивные способности субъекта, причем указанное нарушение представляет собой, например, повреждение коры головного мозга или нейродегенеративное заболевание ЦНС, такое как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, кортико-базальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич и прионные нарушения.

В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на движение и/или силу субъекта, причем указанное нарушение представляет собой, например, повреждение головного или спинного мозга или нейродегенеративное заболевание ЦНС, такое как болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, кортико-базальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Хантингтона, множественная системная атрофия, амиотрофический боковой склероз и наследственный спастический парез.

В конкретных вариантах реализации указанное нарушение в ЦНС влияет на координацию субъекта, причем указанное нарушение представляет собой, например, повреждение мозжечка или ли нейродегенеративное заболевание ЦНС, такое как спинномозжечковые атфории, атаксия Фридрейха и прионные нарушения.

В каждом из нижеследующих способов указанное нарушение в ЦНС включает, но не ограничивается ими, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, инсульт, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга, прионное нарушение (например, болезнь Кройцфельда-Якоба), кортико-базальную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный паралич, множественную системную атрофию, наследственный спастический парез и спинномозжечковые атфории.

Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний включают болезнь Альцгеймера, лизосомные болезни накопления, амиотрофический боковой склероз (АБС), атаксию Фридрейха, болезнь Хантингтона, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона и спинальную мышечную атрофию.

В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения болезни Альцгеймера. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения болезни Паркинсона. В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения амиотрофического бокового склероза (АБС). В конкретных вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения лизосомных болезней накопления.

В конкретных вариантах реализации указанные нарушения представляют собой мозговые нарушения, такие как, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, АБС, лобно-височная деменция, сосудистая деменция, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич, рассеянный склероз, нейромиелит зрительного нерва, ишемическое повреждение головного мозга (инсульт), гипоксическое повреждение головного мозга, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, повреждение головного мозга, вызванное сепсисом, инфекции ЦНС, абсцессы ЦНС, мультиформная глиобластома, эпилепсия, нейропатическая боль, большая депрессия, биполярная депрессия, шизофрения, аутизм, болезнь Ниманна-Пика, нейроболезнь Бехчета.

В конкретных вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или нарушения в ЦНС, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера или амиотрофический боковой склероз (АБС). В конкретных вариантах реализации соединение имеет формулу I (или любую формулу, описан-

ную в настоящем документе), где A не является триазолом. В конкретных вариантах реализации указанное соединение имеет формулу VI.

Заболевания глаз.

Ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, также подходят для применения для лечения заболеваний глаз, например, для уменьшения или предотвращения потери жизнеспособности фоторецепторных клеток или пигментных эпителиальных клеток сетчатки.

В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ сохранения зрительной функции глаза субъекта с заболеванием глаз, где симптомом заболевания глаз является потеря жизнеспособности фоторецепторных клеток в сетчатке глаза, пораженного таким заболеванием. Способ включает введение в глаз субъекта эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы сохранить жизнеспособность фоторецепторных клеток, расположенных в сетчатке глаза. После введения зрительная функция (например, острота зрения) глаза может быть сохранена или улучшена по сравнению со зрительной функцией глаза до введения.

Заболевание глаз может представлять собой заболевание, выбранное из группы, состоящей из возрастной дегенерации макулы (ВДМ), пигментного ретинита (ПР), макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хороидной дистрофии, болезни Беста, желточной дегенерации желтого пятна у взрослых, узорчатой дистрофии, миопической дистрофии, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, палочко-колбочковой дистрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, токсического ретинита и вызванной светом токсичности. ВДМ может представлять собой неоваскулярную или сухую форму ВДМ. Отслоение сетчатки может представлять собой регматогенное, серозное и тракционное отслоение сетчатки. В конкретных вариантах реализации указанное заболевание глаз может представлять собой заболевание, выбранное из группы, состоящей из географической атрофии сетчатки, глаукомы и других ишемических заболеваний глаз.

В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ сохранения жизнеспособности пигментных эпителиальных клеток сетчатки (ПЭС) в сетчатке субъекта с заболеванием глаз путем введения соединения согласно настоящему изобретению. У субъекта, подвергающегося лечению, может быть потеря пигментных эпителиальных клеток сетчатки в сетчатке глаза вследствие заболевания, и указанное заболевание глаз может быть выбрано из группы, состоящей из возрастной дегенерации макулы (ВДМ), болезни Беста, миопической дистрофии, болезни Штаргардта, увеита, желточной дегенерации желтого пятна у взрослых, желтопятнистого дна, синдрома множественных преходящих белых точек, серпигинозной хориоидопатии, острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии (acute multifocal posterior placoid epitheliopathy, AMPPE) и других увеитных заболеваний. В конкретных вариантах реализации указанный способ включает введение в глаз субъекта эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы сохранить жизнеспособность пигментных эпителиальных клеток сетчатки.

В другом варианте реализации предложен способ сохранения жизнеспособности фоторецепторных клеток, расположенных в сетчатке субъекта, с заболеванием глаз, выбранным из группы, состоящей из возрастной дегенерации макулы (ВДМ), пигментного ретинита (ПР), макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хороидной дистрофии, болезни Беста, желточной дегенерации желтого пятна у взрослых, узорчатой дистрофии, миопической дистрофии, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, палочко-колбочковой дистрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, токсического ретинита и вызванной светом токсичности. Следовательно, в конкретных вариантах реализации указанный способ включает введение в глаз эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы сохранить жизнеспособность фоторецепторных клеток, расположенных в сетчатке глаза субъекта с заболеванием.

В другом варианте реализации предложен способ сохранения жизнеспособности фоторецепторных клеток, расположенных в сетчатке глаза млекопитающего, после отслоения сетчатки. Отслоение сетчатки может представлять собой регматогенное отслоение сетчатки, тракционное отслоение сетчатки или серозное отслоение сетчатки. В других вариантах реализации отслоение сетчатки может появиться в результате разрыва сетчатки, ретинобластомы, меланомы или других видов рака, диабетической ретинопатии, увеита, хориоидальной неоваскуляризации, ретинальной ишемии, патологической миопии или травмы. В конкретных вариантах реализации указанный способ включает введение эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, в глаз, в котором участок сетчатки отслоился в степени, достаточной для сохранения жизнеспособности фоторецепторных клеток, расположенных в этом участке отслоившейся сетчатки.

В другом варианте реализации предложен способ сохранения зрительной функции глаза субъекта с заболеванием глаз, выбранным из группы, состоящей из возрастной дегенерации макулы (ВДМ), пигментного ретинита (ПР), макулярного отека, центральной ареолярной хороидной дистрофии, отслоения сетчатки, диабетической ретинопатии, болезни Беста, желточной дегенерации желтого пятна у взрослых,

узорчатой дистрофии, миопической дистрофии, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, палочко-колбочковой дистрофии, макулярной дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, токсического ретинита и вызванной светом токсичности, где симптомом указанного заболевания глаз является потеря жизнеспособности фоторецепторных клеток сетчатки глаза, причем указанный способ включает лечение субъекта соединением или композицией, описанными в настоящем документе.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ сохранения зрительной функции глаза субъекта с заболеванием глаз, где симптомом заболевания глаз является потеря жизнеспособности фоторецепторных клеток и/или жизнеспособности клеток ПЭС в сетчатке глаза, причем указанный способ включает лечение субъекта соединением или композицией, описанными в настоящем документе.

В конкретных вариантах реализации предложен способ сохранения зрительной функции глаза субъекта с заболеваниями глаз, где симптомом заболевания глаз является потеря жизнеспособности ганглиозных клеток сетчатки в сетчатке глаза, пораженного такими заболеваниями. Способ включает введение в глаз субъекта эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы сохранить жизнеспособность ганглиозных клеток сетчатки, расположенных в сетчатке глаза. После введения указанного соединения или композиции зрительная функция глаза может быть сохранена или улучшена по сравнению со зрительной функцией глаза до введения. Кроме того, после введения сохраненная ганглиозная клетка сетчатки способна поддерживать регенерацию аксонов.

Неограничивающие примеры симптомов, связанных с заболеваниями глаз, включают потерю жизнеспособности ганглиозных клеток сетчатки в сетчатке глаза, глаукому, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, оптические нейропатии, диабетическую ретинопатию, окклюзию центральной артерии сетчатки и окклюзию центральной вены сетчатки.

Описанные в настоящем документе соединения также подходят для применения для лечения оптических нейропатий, таких как ишемическая оптическая нейропатия (например, связанная или не связанная с артериитом передняя ишемическая оптическая нейропатия и задняя ишемическая оптическая нейропатия), компрессионная оптическая нейропатия, инфильтрационная оптическая нейропатия, травматическая оптическая нейропатия, митохондриальная оптическая нейропатия (например, оптическая нейропатия Лебера), трофическая оптическая нейропатия, токсическая оптическая нейропатия и наследственная оптическая нейропатия (например, оптическая нейропатия Лебера, доминантная оптическая атрофия, дегенерация желтого пятна Бера).

Также раскрыт способ сохранения зрительной функции глаза субъекта с заболеванием глаз, выбранным из группы, состоящей из глаукомы, повреждения зрительного нерва, оптических нейропатий, диабетической ретинопатии, окклюзии центральной артерии сетчатки и окклюзии центральной вены сетчатки. Способ включает введение в глаз субъекта эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы сохранить жизнеспособность ганглиозных клеток сетчатки, расположенных в сетчатке глаза, а также зрительную функцию глаза.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения раскрыт способ сохранения жизнеспособности ганглиозных клеток сетчатки, расположенных в сетчатке глаза млекопитающего, пораженного, например, вследствие глаукомы, повреждения зрительного нерва, оптических нейропатий, диабетической ретинопатии, окклюзии центральной артерии сетчатки и окклюзии центральной вены сетчатки. Указанный способ включает введение эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, в глаз, в котором участок сетчатки был поражен в степени, достаточной для сохранения жизнеспособности ганглиозных клеток сетчатки, расположенных в этом участке пораженной сетчатки. Сохраненная ганглиозная клетка сетчатки способна поддерживать регенерацию аксонов.

Также раскрыт способ стимуляции регенерации аксонов в глазу субъекта с заболеванием глаз, где симптомом заболевания глаз является потеря жизнеспособности ганглиозных клеток сетчатки в сетчатке глаза, пораженного таким заболеванием. Способ включает введение в глаз субъекта эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем изобретении, с тем, чтобы стимулировать регенерацию аксонов ганглиозных клеток сетчатки, расположенных в сетчатке глаза.

Понимают, что в каждом из предшествующих вариантов реализации способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для сохранения жизнеспособности и/или стимуляции регенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки во время лечения подлежащих заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, глаукому, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, оптические нейропатии, диабетическую ретинопатию, окклюзию центральной артерии сетчатки и окклюзию центральной вены сетчатки.

Травмы или повреждения тканей.

Способность соединений, описанных в настоящем документе, ингибировать воспаление и клеточную смерть делает их подходящими для облегчения травм или повреждений тканей. Травмы или повреждения тканей могут быть результатом любого из заболеваний или патологических состояний, описанных выше. Например, соединения можно применять для облегчения травмы или повреждения тканей мозга после ишемического повреждения мозга, или для облегчения травмы или повреждения тканей

сердца после инфаркта миокарда, или для облегчения травмы или повреждения тканей мозга, связанных с болезнью Хантингтона, болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона, или для облегчения травмы или повреждения тканей печени, связанных с неалкогольным стеатогепатитом, алкогольным стеатогепатитом, аутоиммунным гепатитом, болезнями печени и желчных путей или первичным склерозирующим холангитом, или для для облегчения травмы или повреждения тканей печени, связанных с передозировкой ацетаминофена, или для облегчения травмы или повреждения тканей почки, связанных с трансплантацией почки или введением нефротоксических лекарственных средств или веществ. В конкретных вариантах реализации, например, соединения можно применять для для облегчения травмы или повреждения тканей мозга после травмы или повреждения легких.

Неограничивающие примеры травмы или повреждения тканей мозга включают инсульт (например, геморрагический и негеморрагический), травматическое повреждение головного мозга (traumatic brain injury, TBI), кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние, внутричерепное кровоизлияние на фоне артериальной мальформации головного мозга, церебральный инфаркт, перинатальное поражение головного мозга, нетравматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, внутримозговое кровоизлияние, инфекции головного мозга, опухоль головного мозга, бессимптомное повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, фокальная церебральная ишемия, глобальная церебральная ишемия и гипоксическая гипоксия.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения повреждения тканей брюшины. Неограничивающие примеры повреждения тканей брюшины включают перитонеальное истощение, перитонеальный склероз и рак брюшины. Например, ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения повреждения брюшины, вызванного жидкостью из перитонеального диализа (ЖПД) и побочными эффектами ПД.

Повреждения и заболевания печени.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения травмы или заболеваний печени. Неограничивающие примеры травм или повреждений печени включают не только дегенерацию или некроз паренхиматозных клеток печени, которые являются следствием повреждения, вызванного конкретным фактором, но также и нежелательные явления, вызванные биологическими реакциями на повреждение, такие как мобилизацию, инфильтрацию, активацию клеток Купфера, лейкоцитов и подобного, фиброз тканей печени и т.д., причем указанные реакции могут возникать по отдельности или в сочетании. В конкретных вариантах реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения стеатогепатита и гепатоклеточной карциномы путем ингибирования зависимого от взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 апоптоза гепатоцитов и гепатокарциногенеза. В одном варианте реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения алкогольного гепатита, аутоиммунного гепатита, молниеносной печеночной недостаточности, острого холестаза и повреждения печени.

Повреждения и заболевания почек.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения травмы или заболеваний почек. Неограничивающие примеры заболеваний почек включают хроническую болезнь почек (ХБП) (например, гломерулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, непроходимость, поликистозная болезнь почек), острое повреждение почки (ОПП), диабетическую нефропатию, фиброз, гломерулонефрит, очаговый гломерулосклероз, иммунно-комплексную нефропатию, кристаллическая нефропатия или волчаночный нефрит. Болезнь почек может быть вызвана лекарственным поражением почек или отторжением трансплантата почки. Болезнь почек может быть охарактеризована как нефротический синдром или почечная недостаточность. В одном варианте реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения заболеваний почек (например, ОПП) путем ингибирования пути клеточной смерти при заболеваниях почек. В одном варианте реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения пациента с камнями в почках и для предотвращения вызванной кристаллами цитотоксичности и острого повреждения почки путем ингибирования опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 3-MLKL некроптоза.

Заболевания кожи.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболеваний кожи, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания кожи или нейтрофильный дерматоз.

Злокачественные новообразования.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения злокачественных новообразований/раковых заболеваний, таких как карцинома, саркома, меланома, лимфома или лейкоз. Неограничивающие примеры злокачественных новообразований, для

лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), гепатоклеточный рак, меланому, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, перитонеальный рак, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак пищевода, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, опухоли мозга (например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых), рак кости, саркому мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальные выпоты, злокачественные плевральные выпоты, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластные опухоли, гемангиоперицитомы, саркомы Капоши, миксоидную саркому, круглоклеточный рак, плоскоклеточные карциномы, плоскоклеточные карциномы пищевода, рак ротовой полости, рак вульвы, раковые заболевания коры надпочечников, опухоли, продуцирующие АКТГ, лимфому и лейкоз.

Инфекционные заболевания.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения инфекционных заболеваний, являющихся следствием присутствия патогенных агентов, включая патогенные вирусы, патогенные бактерии, грибы, простейшие, многоклеточных паразитов и аберрантные белки, известные как прионы. Неограничивающие примеры инфекционных заболеваний, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают вирусные инфекционные заболевания и бактериальные инфекционные заболевания. Вирусное инфекционное заболевание конкретно не ограничено и включает, например, инфекционные заболевания с респираторными инфекционными вирусами (например, инфекционные заболевания, вызванные респираторными инфекционными вирусами, такими как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, реовирус и подобные), пневмонию, вызванную Staphylococcus aureus (MRSA), геморрагическую пневмонию, вызванную Serratia marcescens, опоясывающий герпес, вызванный вирусом герпеса, диарею, вызванную ротавирусом, вирусный гепатит, СПИД и подобные. Бактериальное инфекционное заболевание конкретно не ограничено и включает, например, инфекционные заболевания, вызванные Bacillus cereus, Vibrio parahaemolyticus, Enterohemorrhagic Escherichia coli, Staphylococcus aureus, MRSA, Salmonella, Botulinus, Candida и подобными.

Заболевания костей.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения заболеваний костей, которые могут являться следствием нарушения перестройки костной ткани, при котором нарушается баланс между формированием и резорбцией кости. Неограничивающие примеры нарушений перестройки костной ткани включают остеопороз, болезнь Паджета, остеоартрит, ревматоидный артрит, ахондроплазию, остеохондрит, геперпаратиреоз, несовершенный остеогенез, врожденную гипофосфатазию, фиброматозные очаговые поражения, фиброзную дисплазию, множественную миелому, ненормальный метаболизм костной ткани, остеолитическое заболевание костей и периодонтит. Дополнительные примеры заболеваний костей, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают перелом кости, травму кости или состояние костного дефицита, связанное с посттравматической хирургией кости, постпротезной хирургией суставов, пост-пластической хирургией кости, пост-стоматологической хирургией, химиотерапевтическим лечением кости или радиотерапевтическим лечением кости. Дополнительные примеры заболеваний, поражающих кости или сочленения костей, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают метастазирующий рак кости, ревматоидные заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит и другие воспалительные артропатии. В одном варианте реализации ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения постменопаузального остеопороза путем ингибирования некроптоза остеоцитов и разрушения губчатого вещества кости.

Сердечно-сосудистые заболевания.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут относиться к сердечно-сосудистым заболеваниям с пониженным содержанием тромбоцитов, окклюзионному нарушению и стенозу. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают заболевания коронарных артерий и периферических артерий, включая, среди прочих, атеросклероз, закупорку артерии, образование аневризмы, тромбоз, пост-травматическое образование аневризмы, рестеноз и постхирургическую закупорку имплантата. Считается, что атеросклероз является следствием воспаления вследствие недостаточной адаптации, вызываемого в первую очередь макрофагами. Таким образом, соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения атеросклероза путем ингибирования некроптоза макрофагов.

Трансплантация.

В одном варианте реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению подходят для лечения пациентов с трансплантатами. Неограничивающие примеры пациентов с трансплантатами, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают пациентов с трансплантациями солидных и несолидных органов и тканей, и трансплантатами, такими как печень, сердце, почка, а также гетерогенными и аутогенными трансплантациями/трансплантатами костного мозга. Обычно используют иммуносупрессивную терапию для предотвращения отторжения трансплантата у реципиентов трансплантатов солидных органов. Реципиентов трансплантатов костного мозга обычно подвергают обширному облучению и химиотерапии перед трансплантацией. Считается, что взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 1 и передача сигнала NF-κB в умирающих клетках определяет перекрестное примирование $CD8^+$ Т-клеток. Таким образом, ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, подходят для применения для лечения пациента с трансплантатом и предотвращения отторжения трансплантата путем модуляции перекрестного примирования $CD8^+$ Т-клеток.

Другие заболевания и патологические состояния.

Дополнительные примеры заболеваний и нарушений, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают панкреатит, атопический дерматит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (systemic onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, системную склеродермию, антифосфолипидный синдром (АФС), васкулит, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), токсичность, вызванную ацетаминофеном, повреждение/травму почки (нефрит, трансплантат почти, хирургию, введение нефротоксических лекарственных средств, например, цисплатина, острое повреждение почки (ОПП)), целиакия, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (аутоиммунную ИТП), острое нарушение мозгового кровообращения (инфаркт мозга, инсульт), инфаркт миокарда (ИМ), аллергические заболевания (включая астму), диабет, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, лихорадку, связанную с интерлейкин-преобразующим ферментом 1 (ICE/каспаза-1), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), периодонтит, синдром NEMO-дефицита (синдром дефицита F-каппа-B-эссенциального модуляторного гена (также известного как IKK-гамма или IKKG)), дефицит HOIL-1 ((также известен как RBCK1) дефицит гемокисленной IRP2 убиквитинлигазы-1), синдром дефицита комплекса, связывающего линейные цепи убиквитина (linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC), гематологические злокачественные новообразования и злокачественные новообразования солидных органов, бактериальные инфекции и вирусные инфекции (например, туберкулез и грипп) и лизосомные болезни накопления. Дополнительные примеры заболеваний и нарушений, для лечения которых подходят ингибиторы взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1, описанные в настоящем документе, включают болезнь Гоше или органная недостаточность.

Неограничивающие примеры лизосомных болезней накопления включают болезнь Гоше, GM2-ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления эфиров холестерола, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, GM1-ганглиозидоз, муколипидоз, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты у детей, ювенильный дефицит гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомной кислой липазы, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозные нарушения, множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Ниманна-Пика, нейрональный цероидный липофусциноз, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея-Сакса и болезнь Вольмана.

5. Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, предложенные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, а также одна или более фармацевтически приемлемых основ, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным 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 единой дозой или несколькими дозами. Фармацевтическую композицию можно вводить при помощи различных методов, включая, например, ректальный, буккальный, интраназальный и чрескожный пути. В конкретных вариантах реализации фармацевтическую композицию можно вводить путем интраартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в форме средства для ингаляции.

Одним из способов введения является парентеральный, например, путем инъекции. Формы, в которые фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть заключены для введения путем инъекции включают, например, водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннитол, декстрозу, или стерильный водный раствор и сходные фармацевтические носители.

Пероральное введение может представлять собой другой путь введения соединений, описанных в настоящем документе. Введение можно осуществлять, например, с помощью капсул или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При приготовлении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или помещают в носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумаги или другой емкости. В случае, когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может иметь форму твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует в качестве основы, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в форме твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, не более 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с применением процедур, известных в данной области. Системы доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы с полимерной матрицей, содержащей лекарственное средство. В другом составе для применения в способах, описанных в настоящем документе, применяют устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для непрерывной или периодической инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах, и они могут быть выполнены с возможностью постоянной, пульсовой доставки фармацевтических агентов или их доставки по мере необходимости.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога. В случаях упоминания данных композиции до придания им лекарственной формы как гомогенных, активный ингредиент может быть равномерно распределен по всей композиции, таким образом, чтобы композицию можно было легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть покрыты или приготовлены иным образом с получением лекарственной формы, которая обеспечивает преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых условий желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и внешний дозированный компонент, причем последний содержится в виде оболочки над первым. Два указанных компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту попадать в двенадцатиперстную кишку неповрежденным или быть отсроченным для высвобождения. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять разнообразные материалы, включая ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие и твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе. В конкретных вариантах реализации указанные композиции вводят пероральным или назальным воздушным путем для достижения местного или системного эффек-

та. В других вариантах реализации композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять при помощи инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать напрямую из распыляющего устройства или указанное распыляющее устройство может быть присоединено к маске для ингаляций или аппарату искусственного дыхания с перемежающимся положительным давлением. Композиции в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, при помощи устройств, которые обеспечивают доставку состава подходящим образом.

6. Дозированное введение.

Конкретный уровень дозы соединения согласно настоящему изобретению для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, способ введения и скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, подвергающегося лечению. Например, дозу можно выразить как количество милиграмм соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут являться дозы от примерно 0,1 до 150 мг/кг. В конкретных вариантах реализации подходящими могут являться дозы от примерно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах реализации подходящей может являться доза от примерно 0,5 до 60 мг/кг. Нормализация согласно массе тела субъекта особенно хорошо применима для случаев регулировки доз для субъектов сильно отличающихся размеров тела, например, когда лекарственное средство применяют как у детей, так и у взрослых, или когда эффективную дозу для субъекта, не являющегося человеком, например, собаки, переводят в дозу, подходящую для субъекта-человека.

Суточную дозу также можно выразить как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимое одной дозой или один раз в сутки. Суточная доза соединения, описанная в настоящем документе, может находиться в диапазоне от примерно 1 мг до 4000 мг, от примерно 2000 до 4000 мг/сутки, от примерно 1 до 2000 мг/сутки, от примерно 1 до 1000 мг/сутки, от примерно 10 до 500 мг/сутки, от примерно 20 до 500 мг/сутки, от примерно 50 до 300 мг/сутки, от примерно 75 до 200 мг/сутки или от примерно 15 до 150 мг/сутки.

При пероральном введении общая суточная доза для субъекта-человека может находиться в диапазоне от 1 до 1000 мг, от примерно 1000 до 2000 мг/сутки, от примерно 10 до 500 мг/сутки, от примерно 50 до 300 мг/сутки, от примерно 75 до 200 мг/сутки или от примерно 100 до 150 мг/сутки.

Соединения согласно настоящему изобретению или их композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки с применением любого подходящего способа введения, описанного выше. Также введение или лечение при помощи указанных соединений можно продолжать в течение ряда дней; например, обычно лечение продолжается по меньшей мере в течение 7 дней, 14 дней или 28 дней на один курс лечения. Курсы лечения хорошо известны для химиотерапии раковых заболеваний, и их часто чередуют с периодами покоя от примерно 1 до 28 дней, обычно примерно 7 дней или примерно 14 дней, между курсами. В других вариантах реализации курсы лечения также могут быть непрерывными.

В конкретных вариантах реализации способ включает введение субъекту начальной суточной дозы от примерно 1 до 800 мг соединения, описанного в настоящем документе, и пошаговое увеличение такой дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаги в примерно 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозу могут увеличивать посуточно, через сутки, дважды в неделю или один раз в неделю.

7. Синтез соединений.

Соединения могут быть получены при помощи способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны из представленного описания и способов, хорошо известных в данной области. Стандартные и хорошо известные способы синтеза могут быть использованы в дополнение к представленным в настоящем документе. Синтез типовых соединений, описанных в настоящем документе, можно осуществлять, как описано в нижеследующих примерах. При наличии возможности реагенты могут быть приобретены в коммерческих источниках, например, у Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны из представленного описания и способов, хорошо известных в данной области. Стандартные и хорошо известные способы синтеза могут быть использованы в дополнение к представленным в настоящем документе. Синтез типовых соединений, описанных в настоящем документе, например, соединений, имеющих структуры, описанные при помощи одной или более формул или соединений, описанных в настоящем документе, можно осуществлять, как описано в нижеследующих примерах. При наличии возможности реагенты могут быть приобретены в коммерческих источниках, например, у Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать из легкодоступных исходных материалов с применением, например, следующих общих способов и методик. Следует понимать, что там, где приведены обычные или предпочтительные условия способов (т.е. температуры реакций, время, мольные соотношения реагентов, растворители, давление и т.д.), также можно использовать другие ус-

ловия способов, если не указано иное. Оптимальные условия реакций могут варьировать в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия может определить специалист в данной области при помощи стандартных методов оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, могут понадобиться стандартные защитные группы для предотвращения вступления конкретных функциональных групп в нежелательные реакции. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для установки и снятия конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области. Например, множество защитных групп описано в издании Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, а также литературных источниках, упомянутых в нем.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, если это требуется, такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде стереоизомерно-обогащенных смесей. 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 материалов или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области. В качестве альтернативы, рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и подобных.

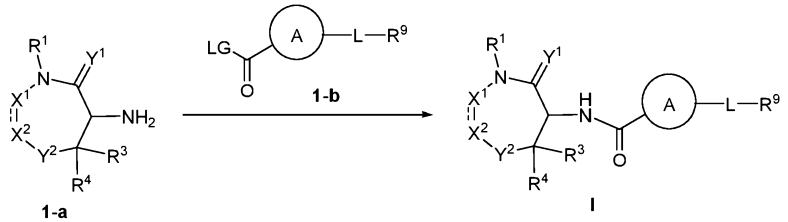
Исходные материалы для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены при помощи известных методик или их очевидных модификаций. Например, многие исходные материалы доступны у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин, США), Bachem (Торранс, штат Калифорния, США), Emka-Chemce или Sigma (Сент-Луис, штат Миссури, США). Другие могут быть получены при помощи методик или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных источниках, таких как Fieser и Fieser, Reagents в издании Organic Synthesis, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5, и Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March, Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), и Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, которую описывают в совокупности с ним (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФА"), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и подобные). Если отдельно не указано иное, растворители, которые используют в реакциях согласно настоящему изобретению, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в инертном газе, предпочтительно азоте.

Термин "по необходимости" обозначает добавку количества, достаточного для достижения установленной функции, например, для доведения раствора до требуемого объема (т.е. 100%).

На схеме 1 показан синтез соединений формулы I, где LG представляет собой уходящую группу, и X^1, X^2, Y^1, Y^2, A, L, R^2, R^3, R^4 и R^9 такие, как определено в настоящем документе.

Схема 1.

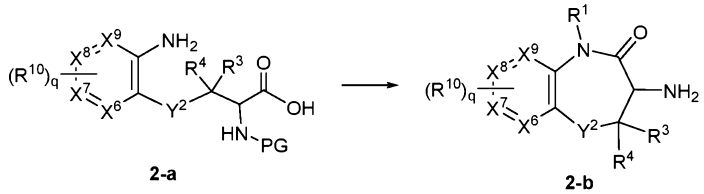


Как показано на схеме 1, соединения формулы I могут быть получены путем приведения подходящим образом замещенного 1-a в контакт с соединением 1-b в стандартных условиях реакции формирования амидной связи. Для облегчения прохождения реакции может быть использован активирующий агент, что является типичным для реакций пептидного сочетания. Подходящие агенты для реакций сочетания (или активирующие агенты) известны в данной области и включают, например, карбодиимиды (например, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N'-дициклопентилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), N-трет-бутил-N-метилкарбодиимид (BMC), N-трет-бутил-N-этилкарбодиимид (BEC), 1,3-бис(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметил)карбодиимид (BDDC) и т.д.), ангидриды (например, симметричные, смешанные или циклические ангидриды), активированные сложные эфиры (например, сложноэфирное производное, активированное фенилом, сложный эфир, активированный п-гидроксамом, гексафторацетон (ГФА) и т.д.), ацилазолы (ацимидазолы с использованием CDI, ацилбензотриазолы и т.д.), ацилазиды, ацилгалогениды, соли фосфония (HOBt, PyBOP, HOAt и т.д.), соли аминия/урония (например, соли тетраметиламиния, соли

биспирролидиноаминия, соли биспиперидиноаминия, урониевые соли имидазолия, урониевые соли пиримидиния, урониевые соли, полученные из N,N,N'-триметил-N'-фенилмочевины, реагенты сочетания аминия/урония на основе морфолина, антимониатные соли урония и т.д.), органофосфорные реагенты (например, производные фосфиновой и фосфорной кислоты), сероорганические реагенты (например, производные сульфоновой кислоты), триазиновые реагенты для реакций сочетания (например, хлорид 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил-4 метилморфолиния, тетрафторборат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4 метилморфолиния и т.д.), придиниевые реагенты для реакций сочетания (например, реагент Микаиямы, реагенты для реакций сочетания на основе тетрафторбората пиридиния и т.д.), реагенты на полимерной подложке (например, полимерсвязанный карбодиимид, полимерсвязанный TBTU, полимерсвязанный 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, полимерсвязанный HOBt, полимерсвязанный HOSu, полимерсвязанный IIDQ, полимерсвязанный EEDQ и т.д.), и подобные (см., например, El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467). Соединения формулы 1-a и 1-b для применения в Схеме 1 могут быть получены, как описано на схемах и в Примерах, приведенных в настоящем документе, или при помощи стандартных способов синтеза, известных в данной области, с использованием подходящих исходных материалов.

На схеме 2 показан пример синтеза соединений, которые содержат 6,7-конденсированное кольцо, и в которых Y^1 представляет собой O. На схеме 2, PG представляет собой защитную группу (например, BOC), и X^6, X^7, X^8, X^9, Y^2, q, R^1, R^3, R^4 и R^{10} такие, как определено в настоящем документе.

Схема 2.

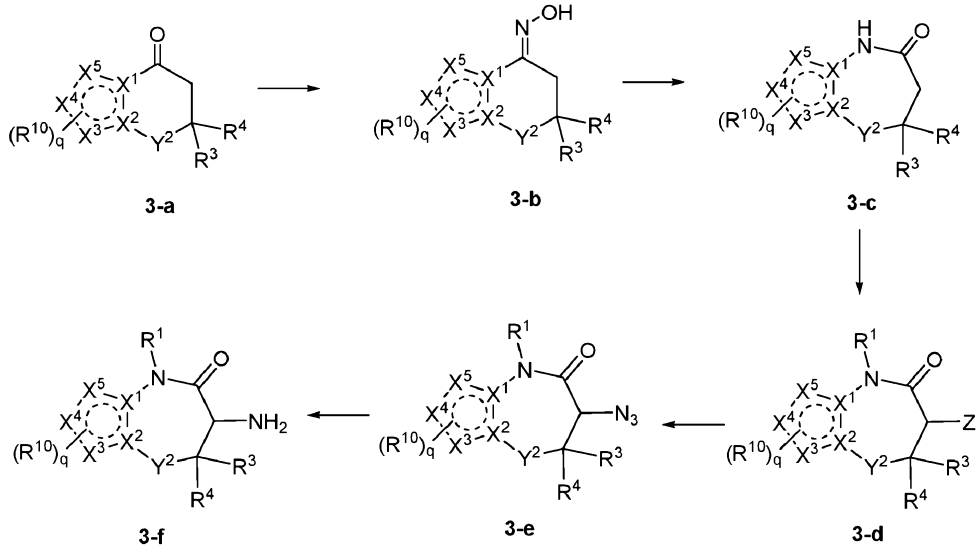


2-a 2-b

На схеме 2, подходящим образом замещенный 2-a может быть циклизован в стандартных условиях формирования амидной связи (например, как описано выше). Соединения формулы 2-a могут быть получены из коммерческих источников или получены, как описано в Примерах, приведенных в настоящем документе, или при помощи стандартных способов синтеза, известных в данной области, с использованием подходящих исходных материалов. Кроме того, желательные функциональные группы при Y^2, R^1, R^3, R^4 и R^{10} могут быть внедрены до или после циклизации с использованием стандартных способов синтеза, известных в данной области (например, галогенирование, восстановление, окисление, олефинирование, алкилирование и т.д.).

На схеме 3 показан пример синтеза соединений, которые содержат 5,7-конденсированное кольцо, и в которых Y^1 представляет собой O. На схеме 3, Z представляет собой галоген, и X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2, q, R^1, R^3, R^4 и R^{10} такие, как определено в настоящем документе.

Схема 3.



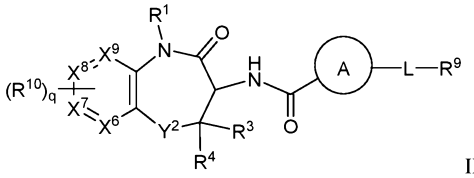
3-a 3-b 3-c

3-f 3-e 3-d

На схеме 3, подходящим образом замещенный 3-a может быть приведен в контакт с гидрохлоридом гидроксиламина в условиях реакции, подходящих для получения 3-b. Расширение цикла 3-b с с получением лактама 3-c можно осуществить путем приведения оксима 3-b в контакт с пентоксидом фосфора. В качестве альтернативы лактам 3-c может быть получен путем приведения 3-a в контакт с азидом натрия в присутствии серной кислоты. α-Галогенирование 3-c при помощи подходящего реагента (например, NBS, йодтриметилсилан и т.д.) и необязательное N-алкилирование азапаноназота соединением формулы

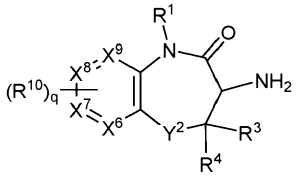
R^1-LG, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген), позволяет получить 3-d. Приведение 3-d в контакт с азидом натрия позволяет получить 3-e. Восстановление азида в 3-e (например, гидрогенизация, трифенилфосфин и т.д.) позволяет получить 3-f. Соединения формулы 3-a могут быть получены из коммерческих источников или получены, как описано в Примерах, приведенных в настоящем документе, или при помощи стандартных способов синтеза, известных в данной области, с применением подходящих исходных материалов. Кроме того, альтернативные функциональные группы могут быть внедрены до, во время или после стадий, показанных на схеме 3, при помощи стандартных способов синтеза, известных в данной области (например, галогенирование, восстановление, окисление, олефинирование, алкилирование и т.д.).

Также в настоящем документе предложен способ получения соединения формулы II:



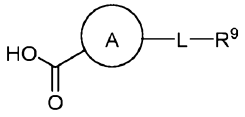
II

или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров, включающий приведение соединения формулы XVI или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров:



XVI

и приведение соединения формулы XVI или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в контакт с соединением формулы XVII:



XVII

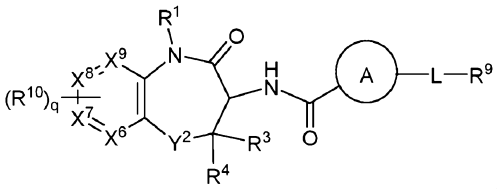
в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы II или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров, где

Y^2 представляет собой -O-, -S-, или $-NR^5-$;

R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6-алкил; и

L, кольцо A, q, R^1, R^3, R^4, R^9, R^{10}, X^6, X^7, X^8 и X^9 такие, как определено в настоящем документе.

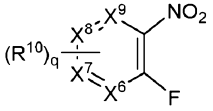
В конкретных вариантах реализации предложен способ получения соединения формулы II:



II

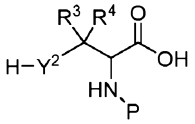
или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров, включающий

(a) приведение соединения формулы X



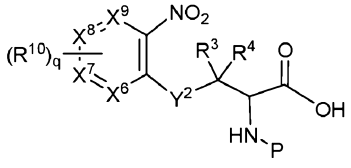
X

или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в контакт с соединением формулы XI



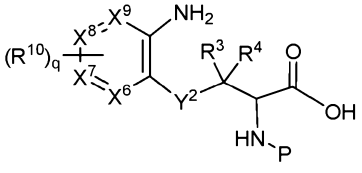
XI

в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы XII или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров



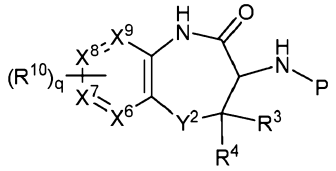
XII

(б) приведения в контакт соединения формулы XII или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы (XIII) или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров



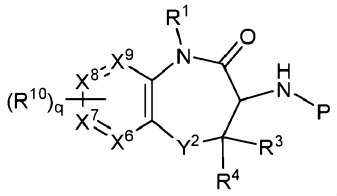
XIII

(в) приведения в контакт соединения формулы XIII или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы XIV или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров



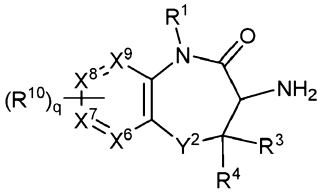
XIV

(г) необязательно, приведения в контакт соединения формулы XIV или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров с алкилирующим агентом в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы XV или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров



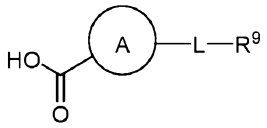
XV

(д) снятия защиты с соединения формулы XV или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы XVI или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров



XVI

и приведение соединения формулы XVI или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров в контакт с соединением формулы XVII:



XVII

в условиях реакции, подходящих для получения соединения формулы II или его соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров, где

P представляет собой защитную группу;

Y^2 представляет собой -O-, -S-, или $-NR^5-$;

R^5 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6-алкил; и

L, кольцо A, q, R^1, R^3, R^4, R^9, R^{10}, X^6, X^7, X^8 и X^9 такие, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, по меньшей мере один из X^7 или X^9 представляет собой N. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, X^7 представляет собой N и X^6, X^8 и X^9 представляют собой CH. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, X^9 представляет собой N и X^6, X^7 и X^8 представляют собой CH. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, R^1 представляет собой метил. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, Y^2 представляет собой -O-.

В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, P представляет собой трет-бутоксикарбонил. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, условия реакции на стадии (б) включают газообразный водород. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, условия реакции на стадии (в) включают пептидный реагент для реакции сочетания. В конкретных вариантах реализации способов, описанных выше, алкилирующий агент на стадии (г) представляет собой метилйодид.

Также следует понимать, что на любой из приведенных выше схем добавление любого заместителя

может приводить к получению ряда изомерных продуктов (включая, но не ограничиваясь, энантиомерами или одним или более диастереомерами), любой или все из которых могут быть выделены и очищены при помощи стандартных методик. В случаях, когда желательными являются энантиомерно чистые или обогащенные соединения, могут применять хиральную хроматографию и/или энантиомерно чистые или обогащенные исходные материалы, которые обычно используют в данной области, или как описано в примерах.

Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области следует понимать, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют собой методики для нормального функционирования при практической реализации настоящего изобретения, и таким образом, можно считать, что они составляют конкретные предпочтительные способы его практической реализации. Тем не менее, специалистам в данной области техники в свете настоящего описания следует понимать, что в конкретных раскрытых вариантах реализации может быть сделано множество изменений, и при этом получены похожие или аналогичные результаты, не отходя от сущности и объема настоящего изобретения.

Общие методики.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод A.

Полный ионный ток (Total ion current, TIC) и УФ-хроматографические следы ДМД вместе с МС и УФ-спектрами, связанными с пиками, были измерены при помощи системы СЭЖХ/МС фирмы Acquity™, оборудованной детектором с фотодиодной матрицей (PDA) и соединенной с одноквадрупольным масс-спектрометром фирмы Waters, функционирующим в измененном режиме положительной и отрицательной ионизации электрораспылением. (Анализы ЖХ/МС-ЭР (±) были выполнены с использованием колонки для СЭЖХ фирмы Acquity™ CSH, C18 (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), температура колонки 40°C, подвижная фаза: A-вода+0,1% HCOOH/B-CH_3CN+0,1% HCOOH, скорость потока: 1,0 мкл/мин, время анализа=2,0 мин, градиент: t=0 мин 3% B, t=1,5 мин 99,9% B, t=1,9 мин 99,9% B, t=2,0 мин 3% B, время остановки 2,0 мин. Положительное ЭР 100-1000, Отрицательное ЭР 100-1000, УФ-детектирование ДМД 210-350 нм.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод B.

Полный ионный ток и УФ-хроматографические следы ДМД вместе с МС и УФ-спектрами, связанными с пиками, были измерены при помощи системы СЭЖХ/МС фирмы Acquity™, оборудованной детектором с фотодиодной матрицей (PDA) и соединенной с одноквадрупольным масс-спектрометром фирмы Waters, функционирующим в измененном режиме положительной и отрицательной ионизации электрораспылением. [Анализы ЖХ/МС-ЭР (+/-) были выполнены с использованием колонки для СЭЖХ фирмы Acquity™ BEH, C18 (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), температура колонки 40°C, подвижная фаза: A - 0,1% об./об. водный раствор аммония pH 10/B - CH_3CN, скорость потока: 1,0 мкл/мин, время анализа=2,0 мин, градиент: t=0 мин 3% B, t=1,5 мин 99,9% B, t=1,9 мин 99,9% B, t=2,0 мин 3% B, время остановки 2,0 мин. Положительное ЭР 100-1000, Отрицательное ЭР 100-1000, УФ-детектирование ДМД 210-350 нм.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод C.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 2,2 мин с общим временем анализа 2,6 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод D.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 3,2 мин с общим временем анализа 3,6 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод E.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к

заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 1,8 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод F.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 2,8 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод G.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Kinetex EVO, 2,6 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: MeCN) за 1,7 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,3 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод H.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Kinetex EVO, 2,6 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: MeCN) за 2,7 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,3 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод I.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,10% муравьиной кислоты в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,10% муравьиной кислоты в MeCN) за 1,70 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод J.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,10% муравьиной кислоты в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,10% муравьиной кислоты в MeCN) за 2,70 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод K.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 1,6 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод L.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-

спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 2,6 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод M.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Kinetex XB-C18, 2,6 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 2,8 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод N.

Анализы ЖХМС проводили на приборе для ЖХМС фирмы SHIMADZU, состоящем из СВЭЖХ 20-AD и МС-детектором ЖХМС 2020. Диодно-матричный детектор сканировали от 190-400 нм. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ИЭР), функционировавшем в положительном или отрицательном режиме. Масс-спектрометр сканировали между отношением массы к заряду (m/z) 90 и 900 при времени сканирования от 0,5 до 1,0 с. Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 1,7 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод O.

Использовали колонку Agilent Poroshell HPH-C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% NH_4HCO_3 в MeCN) за 2,7 мин с общим временем анализа 3 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод P.

Использовали колонку Ascentis Express C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% NH_4HCO_3 в MeCN) за 5,2 мин с общим временем анализа 5,6 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод Q.

Использовали колонку Agilent Poroshell HPH-C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% NH_4HCO_3 в MeCN) за 4,7 мин с общим временем анализа 5,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод R.

Использовали колонку Agilent Poroshell HPH-C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% NH_4HCO_3 в MeCN) за 1,8 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод S.

Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 1,8 мин с общим временем анализа 2,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод T.

Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 2,7 мин с общим временем анализа 3,0 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод U.

Использовали колонку Acquity UPLCTM BEH, C18 (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), температура колонки 40°C, подвижная фаза: A - 10 мМ раствор водного бикарбоната аммония, доведенный до pH 10 при помощи водного раствора аммония/ B - CH_3CN, скорость потока: 1,0 мкл/мин, время анализа=2,0 мин, градиент: t=0 мин 3%B, t=1,5 мин 99,9% B, t=1,9 мин 99,9% B, t=2,0 мин 3% B, время остановки 2,0 мин. Положительное ЭР 100-1000, Отрицательное ЭР 100-1000, УФ-детектирование ДМД 210-350 нм.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод V.

Использовали колонку Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 4,2 мин с общим временем анализа 5,3 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод W.

Использовали колонку Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 100% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 4,2 мин с общим временем анализа 5,3 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод X.

Использовали колонку Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 4,1 мин с общим временем анализа 5,3 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, метод Y.

Использовали колонку Poroshell HPH-C18, 2,7 мкм, 3,0×50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% A (A: 0,05% NH_4HCO_3 в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% NH_4HCO_3 в MeCN) за 1,8 мин с общим временем анализа 2 мин. Температура колонки составляла 45°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин.

Анализы ВЭЖХ проводили на СВЭЖХ SHIMADZU с двумя помпами LC20 AD и диодно-матричным детектором SPD-M20A. Использовали колонку XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 90% A (A: 0,05% ТФУ в воде) и заканчивая на 95% B (B: 0,05% ТФУ в MeCN) за 10 мин с общим временем анализа 15 мин. Температура колонки составляла 40°C, и скорость потока составляла 1,5 мл/мин. Диодно-матричный детектор сканировали от 200-400 нм.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на Alugram® (Силикагель 60 F254) фирмы Mancherey-Nagel, и обычно использовали УФ для визуализации пятен. В некоторых случаях использовали дополнительные методы визуализации. В этих случаях ТСХ-пластину покрывали йодом (получали, добавляя примерно 1 г I_2 к 10 г силикагеля и тщательно перемешивая), нингидрином (коммерчески доступен у Aldrich) или Magic Stain (получали путем тщательного перемешивания 25 г $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$, 5 г $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ в 450 мл воды и 50 мл концентрированной H_2SO_4) для визуализации соединения. Флэш-хроматографию проводили с использованием 40-63 мкм (230-400 меш) силикагеля фирмы Silicycle согласно методикам, аналогичным описанным в Still, W.C.; Kahn, M.; и Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923. Стандартными растворителями, которые использовали для флэш-хроматографии или тонкослойной хроматографии, были смеси хлороформа/метанола, дихлорметана/метанола, этилацетата/метанола и гексанов/этилацетата.

Аналитические методы.

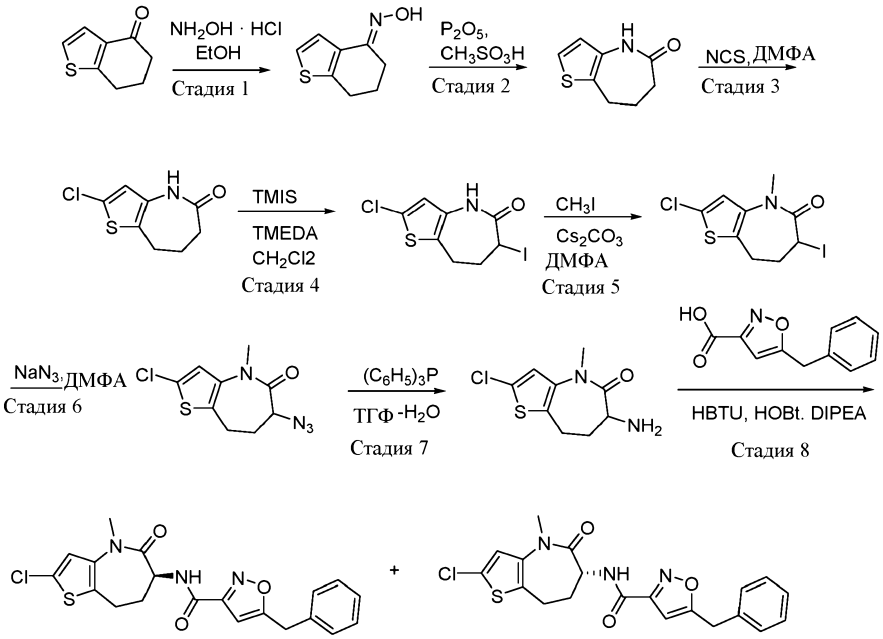
^{1}H-ядерную магнитно-резонансную (ЯМР) спектроскопию проводили с использованием инструмента Bruker Avance III, оборудованного 300 МГц датчиком BBFO, работающего на частоте 300 МГц, или одного из следующих инструментов: инструмент Bruker Avance 400, оборудованный датчиком UAL 400 МГц S1, инструмент Bruker Avance 400, оборудованный датчиком 6 S1 400 MHz 5 мм ^{1}H-^{13}C ID, инструмент Bruker Avance III 400 с нанобаром, оборудованным 5 мм датчиком Broadband BBFO direct, ЯМР-спектрометр Bruker Mercury Plus 400, оборудованный датчиком Bruker 400 BBO, все из которых работают на частоте 400 МГц. Спектры получали в установленном растворителе примерно при комнатной температуре, если не указано иное. Во всех случаях данные ЯМР совпадали с предложенными структурами. Флэш-хроматографию проводили с использованием 40-63 мкм (230-400 меш) силикагеля фирмы Silicycle согласно методикам, аналогичным описанным в Still, W.C.; Kahn, M.; и Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923.

Получение соединений.

Там, где не описано получение исходных материалов, они доступны из коммерческих источников, известны из литературных источников или их легко могут получить специалисты в данной области при помощи стандартных методик. Там, где утверждается, что соединения были получены аналогично более ранним примерам или промежуточным соединениям, специалисту в данной области будет понятно, что время реакции, количество эквивалентов реагентов и температура могут быть изменены для каждой конкретной реакции, и что может быть необходимо или желательно применить другие методики экстракции или очистки. Там, где реакции проводят с использованием микроволнового излучения, применяют микроволновый реактор Biotage Initiator.

Фактическая подаваемая мощность варьируется во время прохождения реакции для обеспечения постоянной температуры.

Пример 1. 5-Бензил-N-(2-хлор-4-метил-5-оксо-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-6-ил)-1,2-оксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение N-[4,5,6,7-Тетрагидро-1-бензотиофен-4-илиден]гидроксиламина.

Раствор гидрохлорида гидроксиламина (4,56 г, 65,7 ммоль) в 5н. растворе ацетата натрия (120 мл) добавляли к раствору 6,7-дигидро-1-бензотиофен-4(5H)-она (2,00 г, 13,1 ммоль) в EtOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие соединения удаляли под пониженным давлением, и неочищенный продукт растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Органическую часть промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан-EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением титульного соединения (1,10 г, 51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76-7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,89 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,02 (quin, J=6,3 Гц, 2H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=168,0 $[M+H]^+$, 0,83 мин.

Стадия 2. Получение 4H,5H,6H,7H,8H-Тиено[3,2-b]азепин-5-она.

Пентоксид фосфора (11,3 г, 79,5 ммоль) добавляли к метансульфоновой кислоте (10,9 г, 113,6 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч. N-[4,5,6,7-Тетрагидро-1-бензотиофен-4-илиден]гидроксиламин (1,10 г, 6,58 ммоль) затем добавляли при перемешивании к вышеуказанному раствору, который до этого нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 4 ч при 110°C, реакционную смесь охлаждали и осторожно гасили добавлением насыщ. раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали хлороформом. Объединенные органические части промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и водой, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан-EtOAc, от 80:20 до 0:100) с получением требуемого соединения (450 мг, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,69 (m, 1H), 7,08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,64 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,00 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H).

Стадия 3. Получение 2-Хлор-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она.

N-Хлорсукцинимид (356 мг, 2,68 ммоль) добавляли к раствору 4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (450 мг, 2,69 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, дважды промывали насыщ. раствором NH_4Cl, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан/EtOAc, от 100:0 до 0:100) с получением титульного соединения (190 мг, 35%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (br.s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,89 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=202,1 $[M+H]^+$, 0,84 мин.

Стадия 4. Получение 2-Хлор-6-йод-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она.

Иодтриметилсилан (264 мкл, 0,189 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (190 мг, 0,945 ммоль) и TMEDA (430 мкл, 22,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл), который предварительно охлаждали до -10°C. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Добавляли порошковый йод (360 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, оставляли для достижения комнатной температуры на 1,5 ч, перемешивали в течение еще 30 мин и гасили 1 М раствором $Na_2S_2O_3$. Слои разделяли, и водную часть дважды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические части высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт растирали с CH_2Cl_2 с получением титульного соединения (135 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400

МГц, ДМСО-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,95 (ddd, J=17,4, 11,9, 5,5 Гц, 1H), 2,19-208 (m, 1H), 1,88 (dddd, J=14,9, 11,9, 5,1, 2,0 Гц, 1H).

Стадия 5. Получение 2-Хлор-6-йод-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она.

Йодметан (29 мкл, 0,460 ммоль) добавляли к смеси 2-хлор-6-йод-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (135 мг, 0,418 ммоль) и Cs_2CO_3 (205 мг, 0,627 ммоль) в ДМФА (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, охлаждали до 4°C и перемешивали при этой температуре в течение 36 ч. Добавляли дополнительное количество йодметана (29 мкл, 0,460 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли EtOAc, и органическую часть дважды промывали 0,5 М раствором HCl, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением титульного соединения (72 мг, 51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 4,82 (dd, J=9,2, 6,7 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,90-2,56 (m, 4H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=342,0 $[M+H]^+$, 1,10 мин.

Стадия 6. Получение 6-Азидо-2-хлор-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она.

Смесь 2-хлор-6-йод-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (70 мг, 0,205 ммоль) и NaN_3 (20 мг, 0,307 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 33°C в течение 2 ч. Добавляли EtOAc, и органическую часть дважды промывали 0,5 М раствором HCl, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (52 мг), которое сразу использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 4,11 (dd, J=11,7, 7,4 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=257,1 $[M+H]^+$, 1,04 мин.

Стадия 7. Получение 6-Амино-2-хлор-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она.

Смесь 6-азидо-2-хлор-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (52 мг) и трифенилфосфина (60 мг, 0,229 мг) в 3:1 ТГФ-H_2O (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и дважды промывали водой. Органическую часть высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан/EtOAc, 60:40) с получением титульного соединения (37 мг, 85% чистоты). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,66 (br. s, 2H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=231,1 $[M+H]^+$, 0,41 мин.

Методика сочетания амидов А.

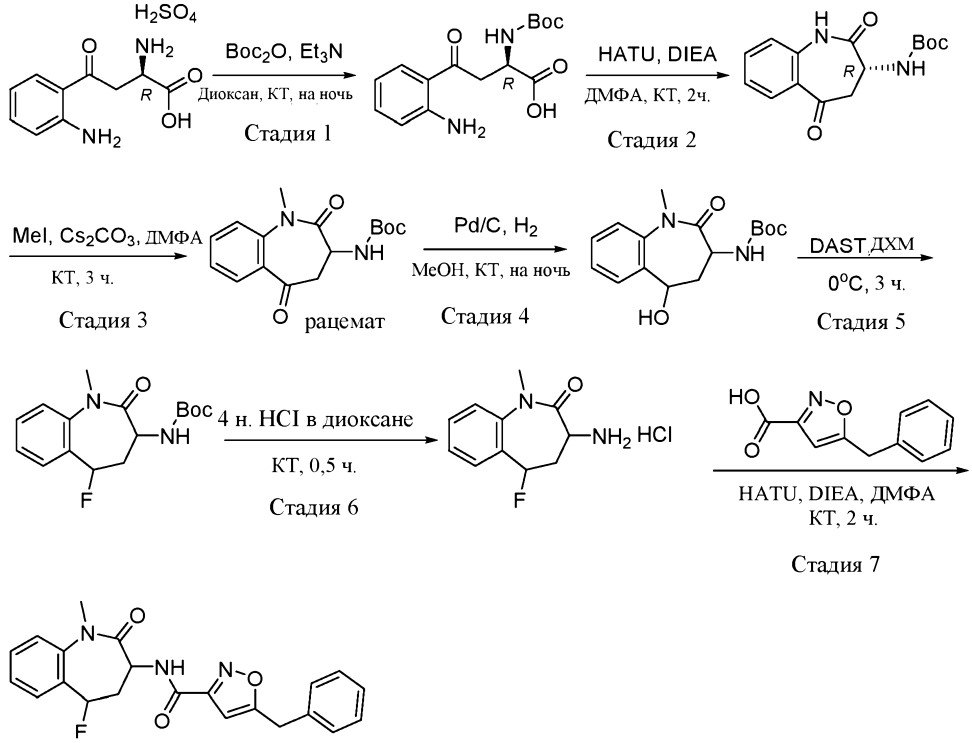
Стадия 8. Получение и разделение 5-Бензил-N-(2-хлор-4-метил-5-оксо-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-6-ил)-1,2-оксазол-3-карбоксамида.

Раствор 6-амино-2-хлор-4-метил-4H,5H,6H,7H,8H-тиено[3,2-b]азепин-5-она (27 мг, ~85% чистоты), HBTU (39,6 мг, 0,104 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (14 мг, 0,104 ммоль), DIPEA (45 мкл, 0,261 ммоль) и 5-бензил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (19 мг, 0,092 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли EtOAc, и органическую часть дважды промывали насыщ. раствором NH_4Cl, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением титульного соединения в виде смеси энантиомеров. Указанную смесь разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Whelk O-1 (R,R) (25×2,0 см), 10 мкм, с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% изопропиламин) 20/80% об./об. с получением двух титульных соединений в виде разделенных энантиомеров.

Первый элюирующий энантиомер, энантиомер 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,20 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,81 (dt, J=11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=416,2 $[M+H]^+$, 1,16 мин. энантиомерная чистота >99,5%, как определено при помощи колонки Whelk O-1 (R,R) (25×2,0 см), 10 мкм, с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% изопропиламин) 20/80% об./об.

Второй элюирующий энантиомер, энантиомер 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82-7,71 (m, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,81 (dt, J=11,2, 7,1 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=416,2 $[M+H]^+$, 1,16 мин. энантиомерная чистота=98,4%, как определено при помощи колонки Whelk O-1 (R,R) (25×2,0 см), 10 мкм, с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% изопропиламин) 20/80% об./об.

Пример 2. 5-Бензил-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2R)-4-(2-аминофенил)-2-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-4-оксобутановой кислоты.

Дитрет-бутилдикарбонат (7,19 г, 32,9 ммоль) добавляли к раствору сульфата (2R)-2-амино-4-(2-аминофенил)-4-оксобутановой кислоты (9,18 г, 29,9 ммоль) и триэтиламина (12,1 г, 119,6 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере азота при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (9,18 г, неочищенное). ЖХ-МС (метод C): m/z=309,1 $[M+H]^+$, 1,307 мин.

Стадия 2. Получение (R)-трет-бутил-(2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил) карбамата.

Гексафторфосфат 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (13,6 г, 35,9 ммоль) и этилдиизопропиламин (11,6 г, 89,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2R)-4-(2-аминофенил)-2-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-4-оксобутановой кислоты (9,21 г, 29,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (2,2 г, 25%). ЖХ-МС (метод C): m/z=291,1 $[M+H]^+$, 1,298 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил) карбамата.

Подметан (1,08 г, 7,60 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-(2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (2,01 г, 6,89 ммоль) и карбоната цезия (2,47 г, 7,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (1,20 г, 57%). ЖХ-МС (метод G): m/z=305,0 $[M+H]^+$, 1,004 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(5-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата.

Трет-бутил-(1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамат (506,0 мг, 1,66 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии 10% палладиевого катализатора на углеродном носителе (50,0 мг) в атмосфере водорода (2-3 атмосферы). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения (0,5 г, неочищенное). ЖХ-МС (метод C): m/z=307,2 $[M+H]^+$, 1,273 мин.

Стадия 5. Получение трет-бутил-N-[5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-

ил]карбамата.

Трифторид диэтиламиносеры (40,3 мг, 0,25 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(5-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (30,6 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере азота при 0°С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°С. Реакционную смесь гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (25 мг, 81%). ЖХ-МС (Метод K): m/z=208,9 $[M\text{-Boc}+H]^+$, 0,946 мин.

Стадия 6. Получение гидрохлорида 3-амино-5-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она.

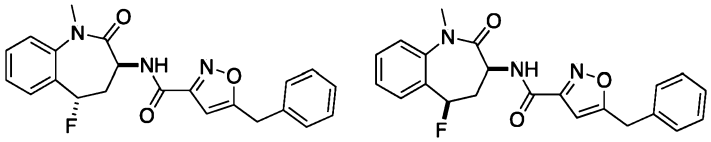
Раствор трет-бутил-N-[5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-3-ил]карбамата (25,0 мг, 0,08 ммоль) в 4н. хлористом водороде в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (20 мг, неочищенное). ЖХ-МС (Метод K): m/z=208,9 $[M+H]^+$, 0,555 мин.

Стадия 7. Получение 5-бензил-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Раствор 5-бензил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (16,0 мг, 0,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору гексафторфосфата 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (45,6 мг, 0,12 ммоль), этилдиизопропиламина (38,7 мг, 0,30 ммоль), гидрохлорида 3-амино-5-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-она (20,0 мг, 0,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем разбавляли водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 5,76 (dd, J=4,4, 48,8 Гц, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H). ЖХ-МС (метод L): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 1,482 мин.

Методика сочетания амидов B.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер, пример 2A) и 5-бензил-N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер, пример 2B).

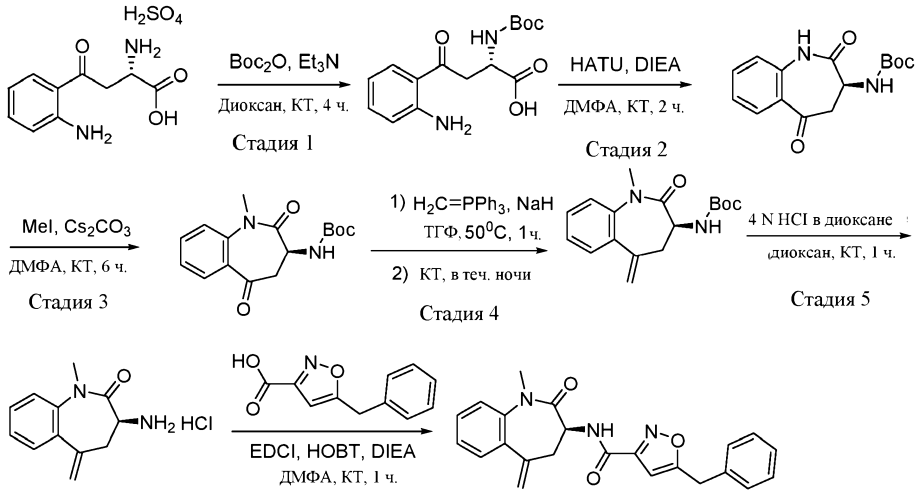


3-Амино-5-фтор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-2-он (30 мг, 0,140 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бензил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (32,3 мг, 0,159 ммоль), гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (65,7 мг, 0,173 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (55,7 мг, 0,432 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% за 7 мин); детектор, УФ 254/220 нм с получением титульных соединений:

Пример 2A, первый элюирующий изомер. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,14 (m, 7H), 6,36 (s, 1H), 5,79-5,28 (m, 1H), 4,73-4,48 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,64-2,40 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 2,075 мин.

Пример 2B, второй элюирующий изомер: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,51-7,39 (m, 4H), 7,38-7,25 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,98-5,28 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 2,164 мин.

Пример 3. (S)-5-бензил-N-(1-метил-5-метилен-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S)-4-(2-аминофенил)-2-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-4-оксобутановой кислоты.

Дитрет-бутилдикарбонат (0,96 г, 4,39 ммоль) добавляли к раствору сульфата (2S)-2-амино-4-(2-аминофенил)-4-оксобутановой кислоты (1,22 г, 4,00 ммоль) и триэтиламина (1,21 г, 11,98 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,22 г неочищенное). ЖХ-МС (Метод K): m/z = 309,1 $[M+H]^+$, 1,549 мин.

Стадия 2. Получение трет-бутил-N-[(3S)-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата.

Гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (1,82 г, 4,80 ммоль) и этилдиизопропиламин (1,55 г, 11,99 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-4-(2-аминофенил)-2-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-4-оксобутановой кислоты (1,23 г, 4,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические части высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (850 мг). ЖХ-МС (Метод K): m/z=291,1 $[M+H]^+$, 0,850 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата.

Подметан (118 мг, 0,83 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(3S)-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата (220,0 мг, 0,76 ммоль) и карбоната цезия (272 мг, 0,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, после чего добавляли воду (10 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (130 мг, 56%). ЖХ-МС (Метод K): m/z=305,0 $[M+H]^+$, 0,907 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-5-метилиден-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата.

Суспензию бромида метилтрифенилфосфония (382 мг, 1,07 ммоль) и гидрида натрия (20,0 мг, 0,83 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при 50°C в атмосфере азота. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата (101,0 мг, 0,33 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (5 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 ×10 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (75 мг, 75%). ЖХ-МС (метод C): m/z=303,2 $[M+H]^+$, 1,531 мин.

Стадия 5. Получение гидрохлорида (S)-3-амино-1-метил-5-метилен-4,5-дигидро-1H-бензо [b]азепин-2(3H)-она.

Раствор трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-5-метилиден-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-

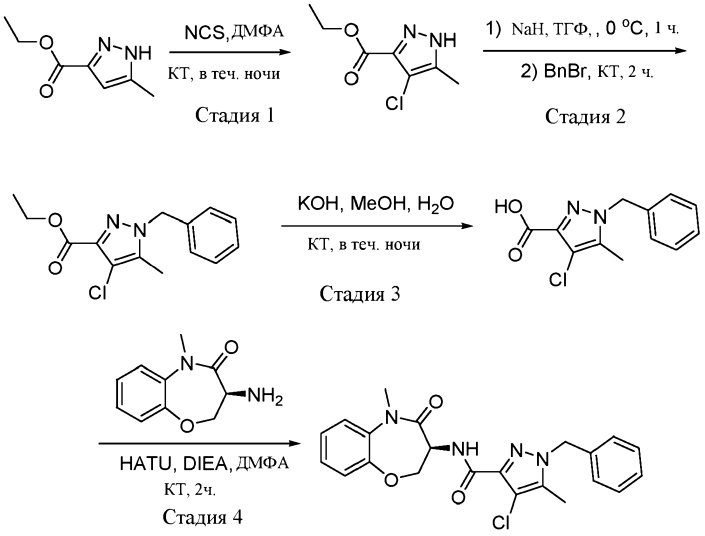
ил]карбамата (40,0 мг, 0,13 ммоль) в хлористом водороде в диоксане (4н., 6 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (25,2 мг, неочищенное). ЖХ-МС (метод С): m/z=203,2 $[M+H]^+$, 0,635 мин.

Методика сочетания амидов С.

Стадия 6. Получение (S)-5-бензил-N-(1-метил-5-метилен-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Раствор гидрохлорида (S)-3-амино-1-метил-5-метилен-4,5-дигидро-1Н-бензо[b]азепин-2(3Н)-она (25,4 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бензил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (20 мг, 0,10 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (16 мг, 0,12 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (23 мг, 0,12 ммоль), этилдиизопропиламина (39 мг, 0,30 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин) с получением титульного соединения (17,8 мг, 44%) в виде твердого белого вещества. Указанное соединение подвергали дополнительной очистке при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Chiralpak AS-H (25×2,0 см) 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(2-пропанол/MeOH 1/1+0,1% изопропиламин) 60/40% об./об. с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J=6,8 Гц, 1Н), 7,44-7,22 (m, 8Н), 7,18 (d, J=7,8 Гц, 1Н), 6,33 (s, 1Н), 5,25-5,20 (m, 1Н), 5,14-5,08 (m, 1Н), 4,91 (td, J=6,9, 12,1 Гц, 1Н), 4,13 (s, 2Н), 3,55 (tdd, J=2,9, 6,5, 15,7 Гц, 1Н), 3,39 (s, 3Н), 2,84 (dd, J=12,0, 15,6 Гц, 1Н). ЖХ-МС (Метод А): m/z=388,1 $[M+H]^+$, 1,21 мин. энантиомерная чистота >99,5% как определено при помощи колонки Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм колонка с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(2-пропанол/MeOH 1/1+0,1% изопропиламин) 60/40% об./об.

Пример 4. (S)-1-Бензил-4-хлор-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-хлор-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата.

N-Хлорсукцинимид (0,81 г, 5,99 ммоль) добавляли к раствору этил-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (1,01 г, 6,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (0,81 г, 65%). ЖХ-МС (метод С): m/z=230,1 $[M+CH_3CN+H]^+$, 1,240 мин.

Стадия 2. Получение этил-1-бензил-4-хлор-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата.

Гидрид натрия (108 мг, 4,50 ммоль) добавляли к раствору этил-4-хлор-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (600 мг, 3,18 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания в течение 1 ч при 0°С добавляли бензилбромид (550 мг, 3,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После гашения водой (3 мл) реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (500 мг, 56%). ЖХ-МС (метод Е):

m/z=278,9 $[M+H]^+$, 0,986 мин.

Стадия 3. Получение 1-бензил-4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

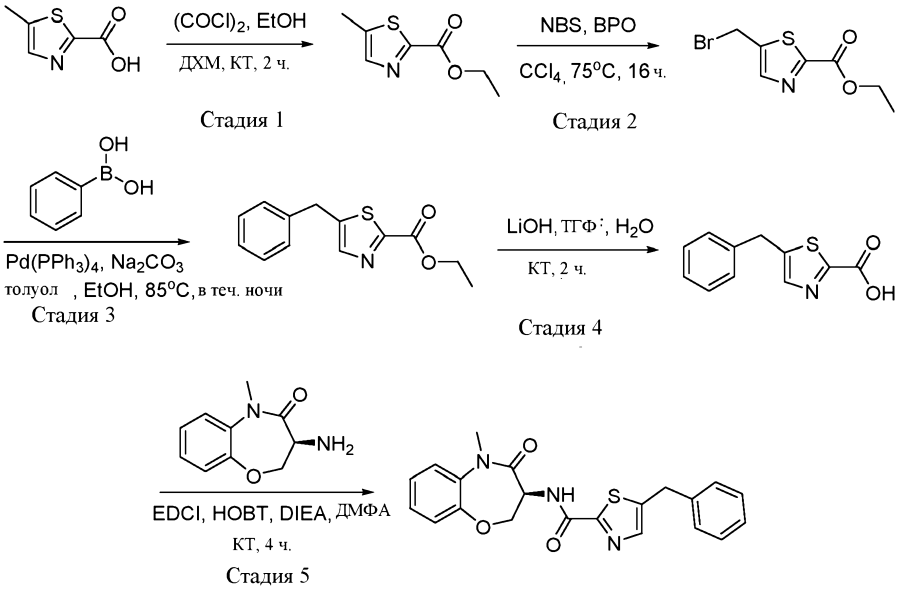
Гидроксид калия (80 мг, 1,43 ммоль) добавляли к раствору этил-1-бензил-4-хлор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (120 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (5 мл). Добавляли 3н. хлористоводородную кислоту для доведения pH до 3. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (110 мг). ЖХ-МС (метод F): m/z=251,0 $[M+H]^+$, 1,323 мин.

Стадия 4. Получение (S)-1-бензил-4-хлор-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенное вещество, полученное при помощи методики сочетания амидов B, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Prep C18 5 мкм, 19×150 мм.

Подвижная фаза. фаза A: водный бикарбонат аммония (0,05%). фаза B: ацетонитрил; (от 20 до 80% за 12 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,43-7,14 (m, 8H), 5,46 (s, 2H), 4,83 (dt, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=9,8, 7,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). ЖХ-МС (метод E): m/z=425,0 $[M+H]^+$, 1,488 мин.

Пример 5. (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-5-метилтиазол-2-карбоксилата.

Оксалилхлорид (5 мл, 50,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-метилтиазол-2-карбоновой кислоты (1,43 г, 10,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок гасили добавлением этанола (50 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,6 г, 90%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=172 $[M+H]^+$, 0,607 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-(бромметил)тиазол-2-карбоксилата.

N-Бромсукцинимид (900 мг, 5,0 ммоль) добавляли к раствору этил-5-метилтиазол-2-карбоксилата (850 мг, 5,0 ммоль) в тетрахлорметане (20 мл). Реакцию инициировали пероксидом бензоила (1 мг) и затем нагревали при 75°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1/20) с получением титульного соединения (1,0 г, 80%). ЖХ-МС (метод F): m/z=250, 252 $[M+H]^+$, 1,490 мин.

Стадия 3. Получение этил-5-бензилтиазол-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали этил-5-(бромметил)тиазол-2-карбоксилат (300 мг, 1,38 ммоль), толуол (10 мл), этанол (5 мл), фенилбороновую кислоту (100 мг, 2,00 ммоль) и карбонат натрия (372 мг, 5,52 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (147 мг, 0,13 ммоль).

Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение ночи в атмосфере азота и затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1/15) с получением титульного соединения (250 мг, 56%). ЖХ-МС (метод C): m/z=248 $[M+H]^+$, 1,971 мин.

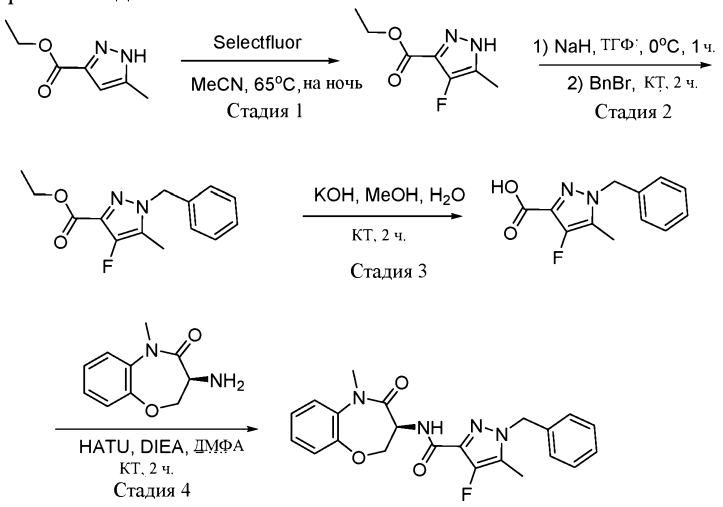
Стадия 4. Получение 5-бензилтиазол-2-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксида лития (5,4 мг, 2,02 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к раствору этил-5-бензилтиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,405 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и разбавляли водой (10 мл). Значение pH раствора доводили до 3-4 при помощи 1н. водного раствора хлористого водорода. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, 76%). ЖХ-МС (метод F): m/z =220 $[M+H]^+$, 0,790 мин.

Стадия 5. Получение (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил) тиазол-2-карбоксамида.

Неочищенное вещество, полученное при помощи методики сочетания амидов C, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Prep C18 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза. фаза A: водный бикарбонат аммония (0,05%). фаза B: ацетонитрил; (от 20% до 80% за 12 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,12 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,16 (m, 9H), 5,12-4,95 (m, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394 $[M+H]^+$, 2,232 мин.

Пример 6. (S)-1-бензил-4-фтор-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Selectfluor (3,5 г, 9,9 ммоль) добавляли к раствору этил-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,01 г, 6,49 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (660 мг, 59%). ЖХ-МС (метод E): m/z=172,9 $[M+H]^+$, 0,607 мин.

Стадия 2. Получение этил-1-бензил-4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Гидрид натрия (118 мг, 4,92 ммоль) добавляли к раствору этил-4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (600 мг, 3,49 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C добавляли бензилбромид (595 мг, 3,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (240 мг, 26%). ЖХ-МС (метод C): m/z=263,1 $[M+H]^+$, 1,490 мин.

Стадия 3. Получение 1-бензил-4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

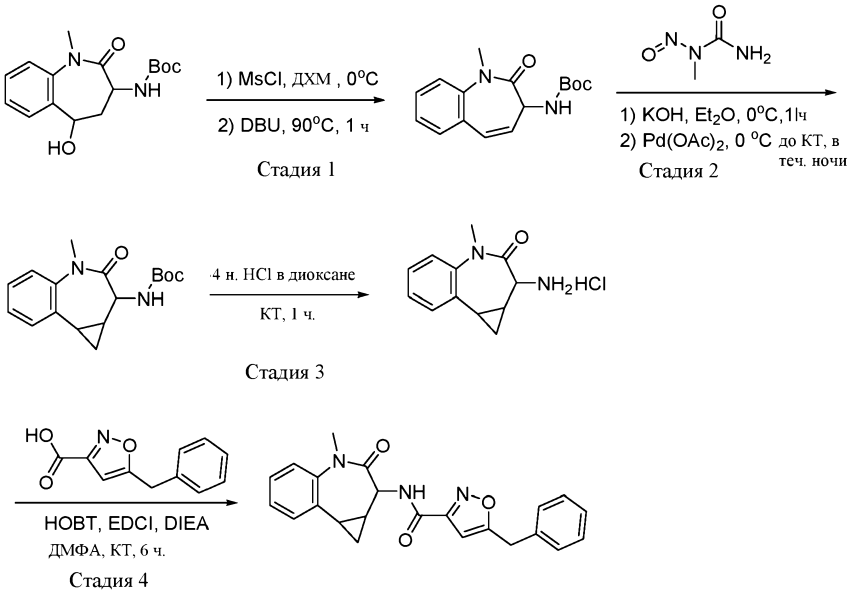
Гидроксид калия (80 мг, 1,43 ммоль) добавляли к раствору этил-1-бензил-4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (113 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и осадок разбавляли водой (1,5 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (3н.) для доведения pH до 3. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (110 мг). ЖХ-

МС (метод E): m/z=235,1 $[M+H]^+$, 1,257 мин.

Стадия 4. Получение (S)-1-бензил-4-фтор-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенное вещество, полученное при помощи методики сочетания амидов B, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Prep C18 5 мкм 19×150 мм. Подвижная фаза. фаза A: водный бикарбонат аммония (0,05%). фаза B: ацетонитрил; (от 20 до 80% за 12 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,43-7,20 (m, 6H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=9,8, 7,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,16 (d, J=1,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=409,1 $[M+H]^+$,1,412 мин.

Пример 7. 5-Бензил-N-((2S)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (Z)-трет-бутил-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(5-гидрокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (918,0 мг, 3,00 ммоль) и триэтиламина (909,0 мг, 9,00 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (687 мг, 6,00 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен добавляли к неочищенному твердому веществу при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Добавляли воду (20 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (0,3 г, неочищенное). ЖХ-МС (метод C): m/z=289,0 $[M+H]^+$, 1,494 мин.

Стадия 2. Получение трет-бутил-N-[7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0-[2,4]]додека-1(8),9,11-триен-5-ил]карбамата.

Раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (1,073 г, 10,41 ммоль) в сложном эфире (10 мл) по каплям добавляли к раствору гидроксида калия (1,166 г, 20,78 ммоль) в воде (1,75 мл) при перемешивании при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (10 мл). К раствору (Z)-трет-бутил-(1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (300,0 мг, 1,04 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли раствор диазометана (10 мл) при перемешивании при 0°C. К указанной смеси по каплям добавляли раствор диацетата палладия (23,3 мг, 0,10 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (50 мг, 16%). ЖХ-МС (Метод N): m/z=303,1 $[M+H]^+$, 1,043 мин.

Стадия 3. Получение гидрохлорида 5-амино-7-метил-7-азатрицикло[6,4.0,0-[2,4]]додека-1(8),9,11-триен-6-она.

Раствор трет-бутил-N-[7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0-[2,4]]додека-1(8),9,11-триен-5-ил]карбамата (151,0 мг, 0,50 ммоль) подвергали воздействию 4н. хлористого водорода в диоксане (10 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получе-

нием титульного соединения (50 мг, неочищенное). ЖХ-МС (метод С): m/z=203,1 $[M+H]^+$, 1,043 мин.

Стадия 4. Получение 5-бензил-N-((2S)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

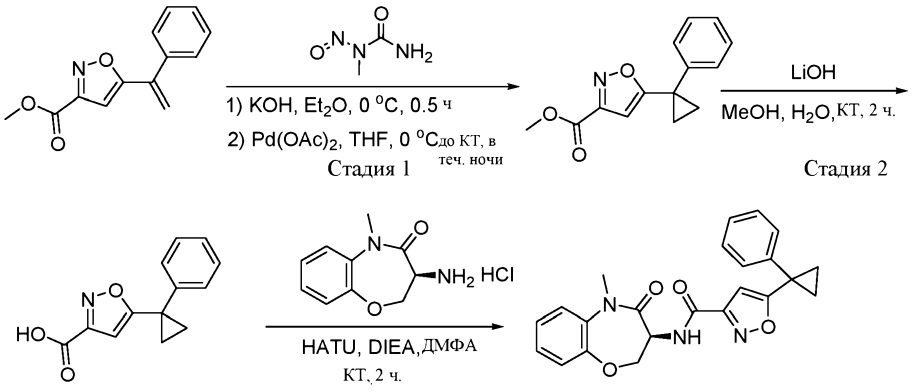
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов С, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,20 (m, 8H), 6,60 (s, 1H), 4,45 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод Н): m/z=388,1 $[M+H]^+$, 1,700 мин.

Указанную смесь разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Chiralpak IB (25×2,0 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол/дихлорметан 45/45/10 + 0,1% изопропиламин) 60/40% об./об. со скоростью потока 18 мл/мин с получением двух разделенных энантиомеров.

Первый элюирующий энантиомер (6,3 мин), энантиомер 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,40-7,16 (m, 8H), 7,10 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,76 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,02 (td, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 1,22 (q, J=5,3 Гц, 1H), 1,05 (td, J=8,5, 6,5 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=388,3 $[M+H]^+$, 1,17 мин. энантиомерная чистота >99,9%, как определено при помощи колонки Chiralpak IB (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол/дихлорметан 45/45/10 + 0,1% изопропиламин) 60/40% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

Второй элюирующий энантиомер (7,9 мин), энантиомер 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,41-7,17 (m, 8H), 7,12 (dd, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,78 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,14 (td, J=9,2, 5,4 Гц, 1H), 2,03 (td, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 1,23 (q, J=5,3 Гц, 1H), 1,07 (td, J=8,5, 6,3 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=388,3 $[M+H]^+$, 1,17 мин. энантиомерная чистота >99,9%, как определено при помощи колонки Chiralpak IB (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол/дихлорметан 45/45/10+0,1% изопропиламин) 60/40% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

Пример 8. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-5-(1-фенилциклопропил)-1,2-оксазол-3-карбоксилата.

Раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (449,8 мг, 4,36 ммоль) в сложном эфире (10 мл) по каплям добавляли к раствору гидроксида калия (359,1 мг, 6,40 ммоль) в воде (0,54 мл) при перемешивании при 0°С. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0°С, органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (10 мл). К раствору этил-5-(1-фенилэтенил)-1,2-оксазол-3-карбоксилата (50,0 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор диазометана (10 мл) при перемешивании при 0°С с последующим добавлением раствора диацетата палладия (4,7 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) по каплям при перемешивании при 0°С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (30 мг, 57%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=244,0 $[M+H]^+$, 1,519 мин.

Стадия 2. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты.

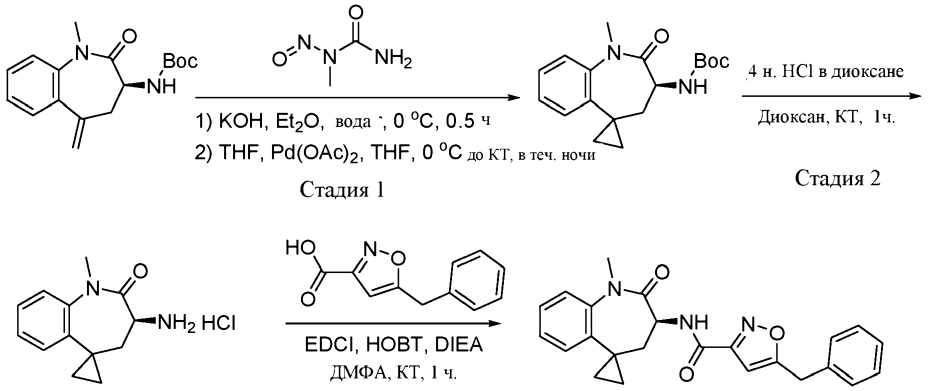
Раствор метил-5-(1-фенилциклопропил)-1,2-оксазол-3-карбоксилата (25,0 мг, 0,10 ммоль) и гидроксида лития (4,8 мг, 0,20 ммоль) в метаноле/воде=3/1 (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 6-7 при помощи 1н. хлористоводородной кислоты. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением

титульного соединения (20 мг, неочищенное). ЖХ-МС (Метод G): m/z=230 $[M+H]^+$, 0,700 мин.

Стадия 3. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 7H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,55 (dd, J=9,9, 11,7 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=8,1, 9,9 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод H): m/z=404,2 $[M+H]^+$, 1,766 мин.

Пример 9. (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-3-ил]карбамата.

Раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (255,8 мг, 2,48 ммоль) в сложном эфире (10 мл) по каплям добавляли к раствору гидроксида калия (278 мг, 4,96 ммоль) в воде (0,4 мл) при перемешивании при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0°C, органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (10 мл). К раствору трет-бутил-N-[(3R)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1-бензазепин-3-ил]карбамата (75,0 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) по каплям добавляли раствор диазометана (10 мл) с последующим добавлением раствора диацетата палладия (5,5 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (55 мг, 70%). ЖХ-МС (метод C): m/z=317,2 $[M+H]^+$, 1,531 мин.

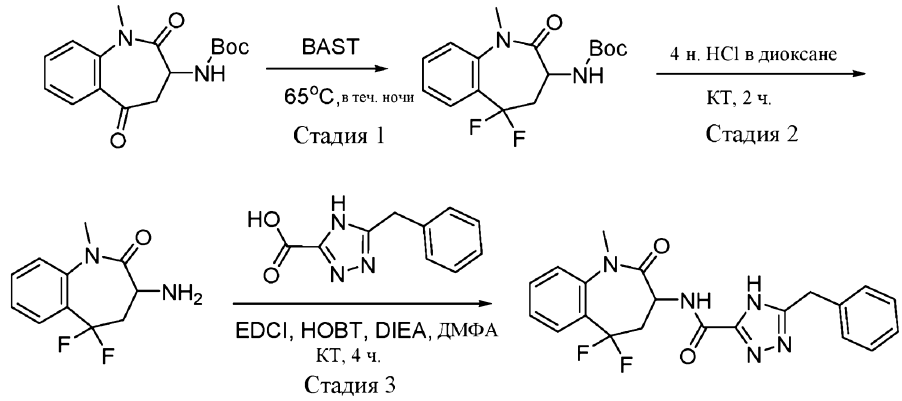
Стадия 2. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-2-она.

Трет-бутил-N-[(3S)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-3-ил]карбамат (40,0 мг, 0,13 ммоль) подвергали воздействию 4н. хлористого водорода в диоксане (6 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (25,2 мг) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод K): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 0,635 мин.

Стадия 3. Получение (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50 до 70% за 7 мин) с получением титульного соединения (17,8 мг, 44%) в виде твердого белого вещества. Указанное соединение подвергали дополнительной очистке при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Chiralpak AS-H (25×2,0 см) 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(2-пропанол/MeOH 1/1+0,1% изопропиламин) 60/40% об./об. с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,39-7,19 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 4,69 (td, J=7,6, 10,9 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,13 (dd, J=12,3, 8,3 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=12,5, 11,0 Гц, 1H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,88 (ddd, J=9,3, 5,5, 4,3 Гц, 1H), 0,71 (td, J=5,5, 9,3 Гц, 1H), 0,51-0,42 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=402,2 $[M+H]^+$, 1,21 мин. Энантиомерная чистота >99,5%, как определено при помощи колонки Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(2-пропанол/MeOH 1/1+0,1% изопропиламин) 60/40% об./об.

Пример 10. 5-бензил-N-(5,5-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-(5,5-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил)карбамата.

Раствор трет-бутил-(1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (200 мг, 0,658 ммоль) в трифториде бис(2-метоксиэтил)аминосеры (6 мл) нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры воздуха, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1/20) с получением титульного соединения (60 мг, 30%). ЖХ-МС (метод E): m/z=327 $[M+H]^+$, 1,035 мин.

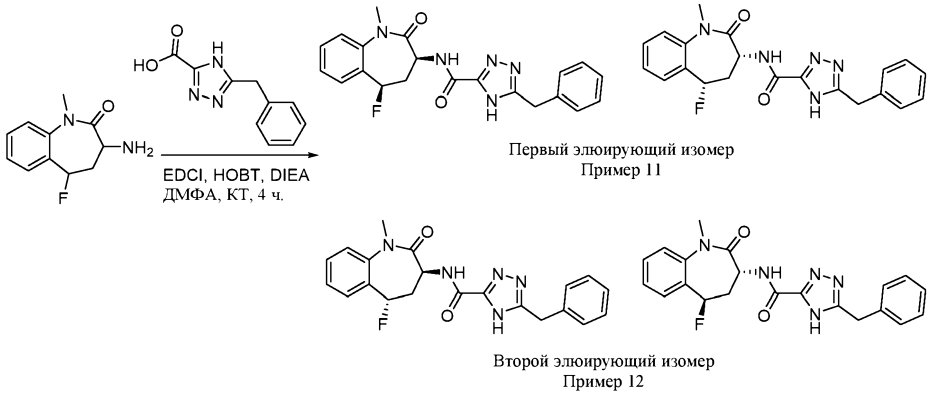
Стадия 2. Получение 3-амино-5,5-дифтор-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

Трет-бутил-(5,5-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамат (40 мг, 0,184 ммоль) добавляли к раствору (4н.) хлористого водорода в 1,4-диоксане (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре воздуха и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (50 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод N): m/z=227 $[M+H]^+$, 0,995 мин.

Стадия 3. Получение 5-бензил-N-(5,5-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Prep C18 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза: фаза A: водный бикарбонат аммония (0,05%); фаза B: ацетонитрил; (от 20 до 80% за 12 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,44 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,18 (m, 5H), 4,52 (dt, J=11,8, 7,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15-2,81 (m, 2H). ЖХ-МС (метод L): m/z=412,1 $[M+H]^+$, 1,309 мин.

Пример 11 и 12. 5-Бензил-N-((3S,5R)-5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3R,5S)-5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (пример 11) и 5-бензил-N-((3S,5S)-5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3R,5R)-5-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (пример 12).



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов A, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 25,0% до 55,0% за 7 мин) с получением титуль-

ных соединений.

Пример 11, первый элюирующий изомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 7,45 (dt, J=1,1, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 5,76 (dd, J=47,0, 4,8 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,94-2,56 (m, 2H). ЖХ-МС (метод F): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 1,085 мин.

Пример 12, второй элюирующий изомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58-7,38 (m, 4H), 7,38-7,20 (m, 5H), 5,92 (ddd, J=46,6, 10,5, 8,1 Гц, 1H), 4,30 (dt, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H). ЖХ-МС (метод F): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 1,156 мин.

Пример 11. Хиральное разделение.

Указанную смесь разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Whelk O-1 (R,R) (25×2,0 см), 10 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол + 0,1% изопропиламин) 30/70% об./об. со скоростью потока 18 мл/мин с получением двух разделенных энантиомеров.

Первый элюирующий энантиомер (6,8 мин), энантиомер 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,35 (m, 9H), 5,51 (m, 1H), 4,74 (dt, J=11,0, 7,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=394,3 $[M+H]^+$, 0,87 мин. энантиомерная чистота >99,9%, как определено при помощи колонки Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол + 0,1% изопропиламин) 30/70% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

Второй элюирующий энантиомер (8,9 мин), энантиомер 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,35 (m, 9H), 5,51 (m, 1H), 4,74 (dt, J=11,0, 7,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=394,3 $[M+H]^+$, 0,86 мин. энантиомерная чистота >99,9%, как определено при помощи колонки Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол + 0,1% изопропиламин) 30/70% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

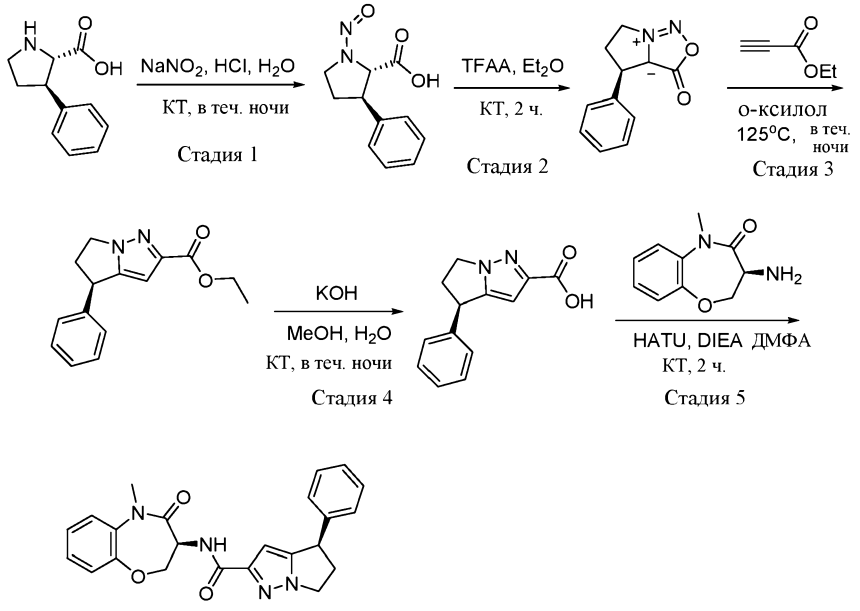
Пример 12. Хиральное разделение.

Указанную смесь разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ на колонке Chiralcel OJ-H (25×2,0 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол 1/1+0,1% изопропиламин) 30/70% об./об. со скоростью потока 18 мл/мин с получением двух разделенных энантиомеров.

Первый элюирующий энантиомер (4,8 мин), энантиомер 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,62-7,14 (m, 9H), 5,87-5,64 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,03-2,85 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод U): m/z=394,2 $[M+H]^+$, 0,75 мин. энантиомерная чистота>99,9%, как определено при помощи колонки Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол 1/1 + 0,1% изопропиламин) 50/50% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

Второй элюирующий энантиомер (7,0 мин), энантиомер 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,62-7,15 (m, 10H), 5,86-5,63 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H). ЖХ-МС (метод U): m/z=394,2 $[M+H]^+$, 0,74 мин. энантиомерная чистота >99,9%, как определено при помощи колонки Chiralcel OJ-H (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол/метанол 1/1 + 0,1% изопропиламин) 50/50% об./об. со скоростью потока 1 мл/мин.

Пример 13. (R)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S,3R)-1-нитрозо-3-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

(2S,3R)-3-фенилпирролидин-2-карбоновую кислоту (1,01 г, 5,23 ммоль) добавляли к раствору нитрита натрия (800 мг, 11,59 ммоль) в воде (5 мл). Концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (700 мг, неочищенное). ЖХ-МС (метод I): m/z=220,95 $[M+H]^+$, 0,741 мин.

Стадия 2. Получение (R)-3-оксо-4-фенил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2c][1,2,3]оксадиазол-7-ия-3a-ида.

К раствору (2S,3R)-1-нитрозо-3-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (700 мг, 3,18 ммоль) в сложном эфире (7 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (1,01 г, 4,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (50 мл). Значение pH раствора доводили до 8 при помощи карбоната калия (0,5 М). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения (380 мг, 59%). ЖХ-МС (метод I): m/z=202,9 $[M+H]^+$, 0,725 мин.

Стадия 3. Получение этил-(4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоксилата.

К раствору (R)-3-оксо-4-фенил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,2,3]оксадиазол-7-ия-3a-ида (380 мг, 1,88 ммоль) в о-ксилоле (6 мл), продуваемому и находящемуся в инертной атмосфере азота, по каплям добавляли этилпроп-2-иноат (240 мг, 2,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 125°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения (100 мг, 21%). ЖХ-МС (метод J): m/ 257,1 $[M+H]^+$, 1,367 мин.

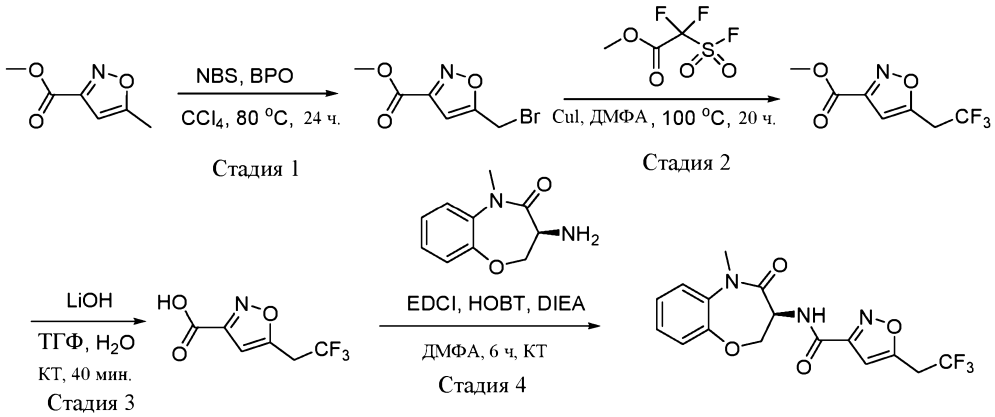
Стадия 4. Получение (4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоноеой кислоты.

К раствору этил-(4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (2,1 мл) и воде (0,7 мл) добавляли гидроксид калия (67 мг, 1,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и полученный осадок разбавляли водой. Значение pH раствора доводили до 3 при помощи 3н. хлористоводородной кислоты. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (80 мг, 90%). ЖХ-МС (метод I): m/z=228,9 $[M+H]^+$, 0,804 мин.

Стадия 5. Получение (R)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Xbridge Phenyl OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 25,0 до 55,0% за 7 мин) с получением титульного соединения. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,39-7,20 (m, 8H), 6,32 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,84 (dt, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,22 (dt, J=11,0, 7,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,09 (dtd, J=12,7, 8,3, 4,2 Гц, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=403,2 $[M+H]^+$, 1,499 мин.

Пример 14. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил 5-(бромметил)изоксазол-3-карбоксилата.

К раствору метил-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (4,65 г, 30 ммоль) и N-бромсукцинимида в тетрахлорметане (250 мл) добавляли пероксид бензоила (2 мг, 0,1 мол.%). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 24 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1/5) с получением титульного соединения (1,6 г, 23%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=221,7 $[M+H]^+$, 0,746 мин.

Стадия 2. Получение метил-5-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксилата.

К смеси метил 5-(бромметил)изоксазол-3-карбоксилата (350 мг, 1,59 ммоль) и йодида меди (570 мг, 3,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (1,44 г, 7,50 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1/5) с получением титульного соединения (125 мг, 37%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=209,9 $[M+H]^+$, 0,788 мин.

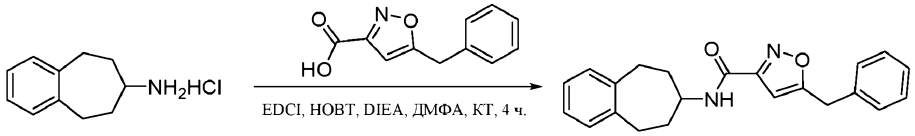
Стадия 3. Получение 5-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

К раствору метил-5-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксилата (90 мг, 0,43 ммоль) в 4:1 ТГФ:H_2O (2,5 мл) добавляли гидроксид лития (72 мг, 3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель выпаривали под пониженным давлением, и к полученному осадку добавляли воду (25 мл). Указанный раствор промывали этилацетатом (3×50 мл). Водный слой подкисляли 1н. хлористоводородной кислотой до pH~3-4 и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы из указанного экстракта высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (43 мг, неочищенное), которое использовали напрямую для следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод D): m/z=196,9 $[M+H]^+$, 0,290 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)изоксазол-3-карбоксамида.

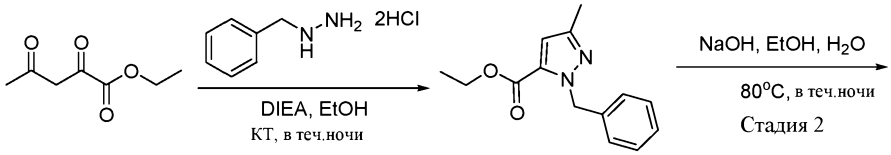
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали путем кристаллизации (этанол/н-гексан) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,80 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,04 (dt, J=11,1, 7,1 Гц, 1H), 4,76 (dd, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=11,1, 9,7 Гц, 1H), 3,69 (q, J=9,7 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H). ЖХ-МС (метод E): m/z=370,2 $[M+H]^+$, 2,462 мин.

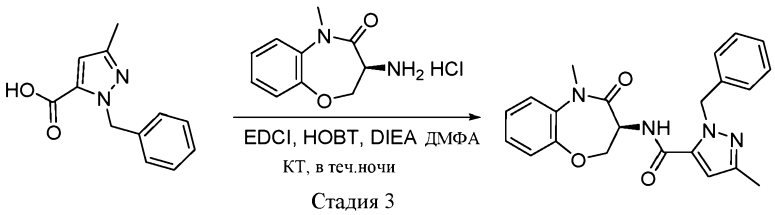
Пример 15. 5-бензил-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 5H), 7,15-7,07 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,43-1,23 (m, 2H). ЖХ-МС (метод F): m/z=347,1 $[M+H]^+$, 1,652 мин.

Пример 16. (S)-1-Бензил-3-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.





Стадия 3

Стадия 1. Получение этил-1-бензил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата.

К раствору этил-2,4-диоксопентаноата (0,5 г, 3,20 ммоль) и гидрохлорида бензилгидразина (0,75 г, 3,84 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,2 г, 9,60 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (0,5 г, 65%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=245,2

$[M+H]^+$, 1,070 мин.

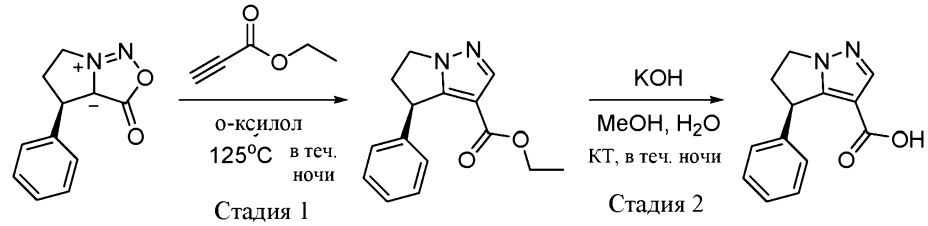
Стадия 2. Получение 1-бензил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты.

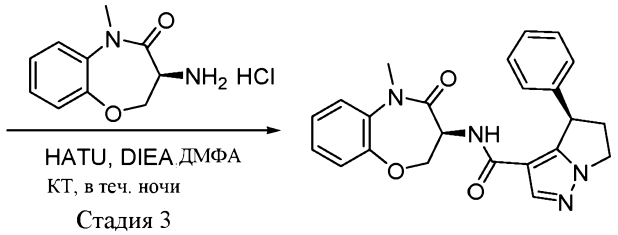
Раствор гидроксида натрия (0,25 г, 6,02 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-1-бензил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (0,5 г, 2,01 ммоль) в этаноле (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь доводили до pH=3-4 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (0,4 г, 90%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 1,219 мин.

Стадия 3. Получение (S)-1-бензил-3-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 6H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,64-5,51 (m, 2H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). ЖХ-МС (метод L): m/z=391,1 $[M+H]^+$, 1,437 мин.

Пример 17. (R)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоксамид.





Стадия 1. Получение этил-(4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору (R)-3-оксо-4-фенил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,2,3]оксадиазол-7-ия-3a-ида (380 мг, 1,88 ммоль) в о-ксилоле (6 мл) в атмосфере азота добавляли этилпроп-2-иноат (240 мг, 2,45 ммоль). Полученную смесь нагревали до 125°C и перемешивали в течение ночи в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до КТ, концентрировали под пониженным давлением, и полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (120 мг, 25%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (метод J): m/z=257,0 $[M+H]^+$, 1,323 мин.

Стадия 2. Получение (4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоноеой кислоты.

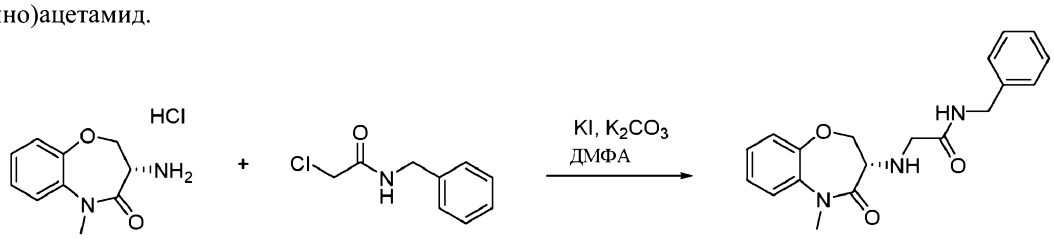
Раствор гидроксида калия (67 мг, 1,19 ммоль) в воде (7 мл) добавляли к раствору этил-(4R)-4-фенил-4H,5H,6H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (2,1 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и разбавляли водой. Значение pH раствора доводили до 3 при помощи хлористоводородной кислоты (3н., 20 мл). Осадок собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (50 мг, 47%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=228,9 $[M+H]^+$, 0,738 мин.

Стадия 3. Получение (R)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло [1,2-b]пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 25,0% ACN до 55,0% за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,34-7,14 (m, 6H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,77-4,58 (m, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,22-4,03 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,39 (dq, J=8,8, 4,3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод O):

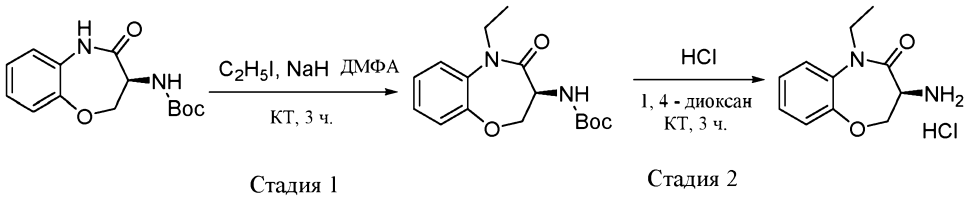
m/z=403,0 $[M+H]^+$, 1,334 мин.

Пример 18. (S)-N-Бензил-2-((5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)амино)ацетамид.

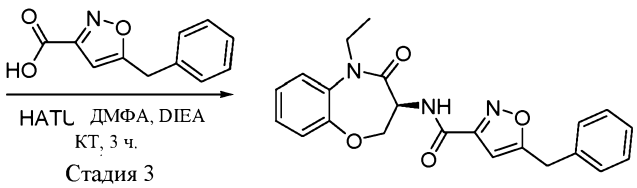


Смесь гидрохлорида (3S)-3-амино-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензохазепин-4-она (40 мг, 0,175 ммоль, энантиомерная чистота=90%), N-бензил-2-хлорацетамида (18 мг, 0,097 ммоль), K_2CO_3 (27 мг, 0,195 ммоль) и KI (32 мг, 0,195 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и дважды промывали насыщ. раствором NH_4Cl. Водную часть экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан-EtOAc, от 80:20 до 0:100) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,08 (m, 10H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,33 (dd, J=10,2, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3,61-3,43 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=340,0 $[M+H]^+$, 0,70 мин энантиомерная чистота = 88%, как определено при помощи колонки Chiralcel OD-H (25×0,46 см), 5 мкм с использованием подвижной фазы в виде н-гексана/(этанол+0,1% изопропиламин) 35/65% об./об.

Пример 19. (S)-5-бензил-N-(5-этил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение трет-бутил-N-((3S)-5-этил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил) карбамата.

Гидрид натрия (8,64 мг, 0,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-((3S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамата (50 мг, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. По каплям добавляли йодэтан (33,7 мг, 0,21 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (40 мг, 73%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=307,2 $[M+H]^+$, 1,021 мин.

Стадия 2. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-5-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-4-она.

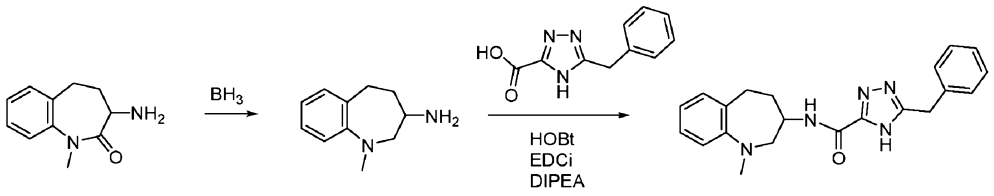
Трет-бутил-N-((3S)-5-этил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамат (40 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (30 мг) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод D): m/z=207,1 $[M+H]^+$, 0,930 мин.

Стадия 3. Получение (S)-5-бензил-N-(5-этил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил) изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульных соединений. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 8H), 6,54 (s, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,56 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10-

4,03 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=392,2 $[M+H]^+$, 2,181 мин.

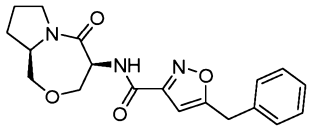
Пример 20. 5-бензил-N-(1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



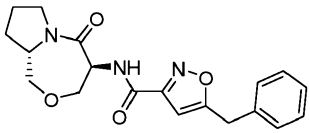
Комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М раствор в ТГФ, 570 мкл, 0,570 ммоль) по каплям добавляли к раствору 3-амино-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она (50 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (1 мл), который предварительно охлаждали до 0°C. Реакционную смесь оставляли для постепенного нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, после чего гасили 1 М раствором HCl. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие соединения удаляли под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи ионообменной хроматографии на картридже SCX (MeOH, затем 7 М NH_3 в MeOH) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,14-7,02 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 4H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,33-1,06 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=177,2 $[M+H]^+$, 0,40 мин.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи колоночной хроматографии (CH_2Cl_2-MeOH, от 95:5 до 80:20) и затем при помощи обращенно-фазовой хроматографии (вода-CH_3CN, от 100:0 до 50:50) с получением титульного соединения в виде смеси энантиомеров. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,61-14,37 (m, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 7,35-7,10 (m, 7H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,85 (td, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=362,4 $[M+H]^+$, 1,02 мин.

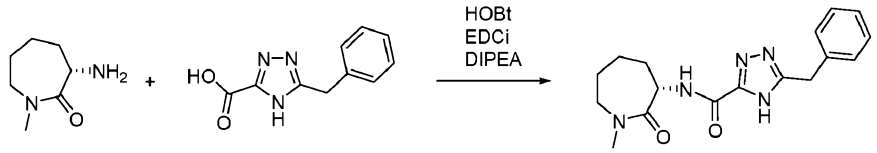
Пример 21. 5-Бензил-N-((4S,9aR)-5-оксогексагидро-1H,3H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Пример 22. 5-Бензил-N-((4S,9aS)-5-оксогексагидро-1H,3H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.

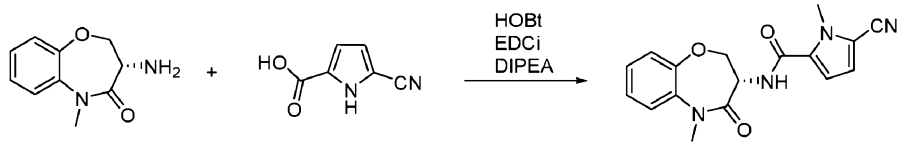


Пример 23. (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксоазепан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи колоночной хроматографии (CH_2Cl_2/MeOH 9:1), затем при помощи колоночной хроматографии на KP-NH-модифицированном силикагеле (EtOAc/MeOH 9:1), и затем при помощи обращенно-фазовой хроматографии (вода-CH_3CN, 70:30) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,44 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (dd, J=15,4, 11,4 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=15,3, 5,2 Гц, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=328,3 $[M+H]^+$, 0,74 мин.

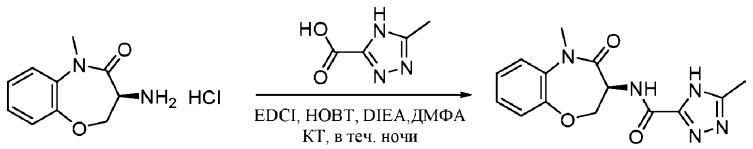
Пример 24. (S)-5-Циано-1-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан-EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением титульного со-

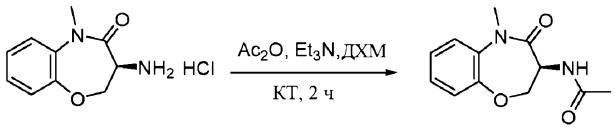
единения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32-7,19 (m, 4H), 7,11 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,69 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,00 (dt, J=11,2, 6,9 Гц, 1H), 4,77 (dd, J=9,7, 7,4 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=11,1, 9,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=325,0 $[M+H]^+$, 0,93 мин.

Пример 25. (S)-5-Метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



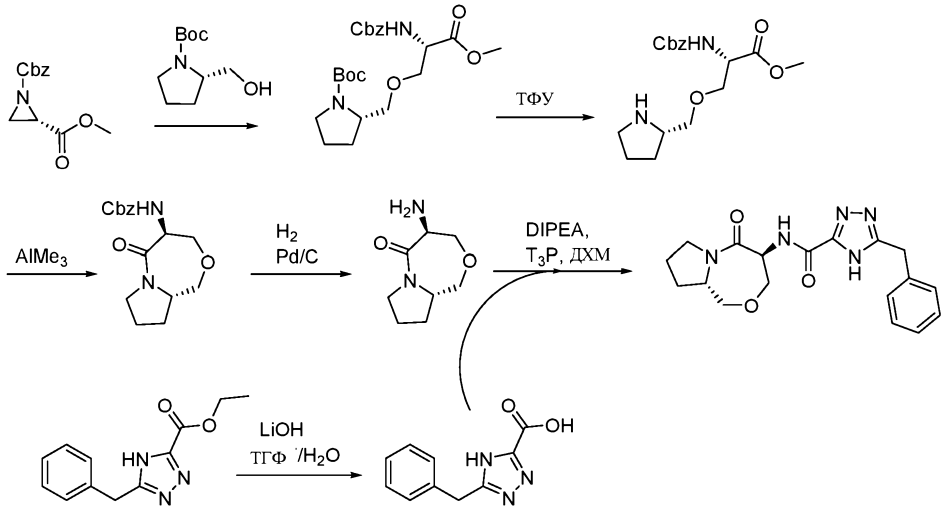
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,2 (br. s, 1H), 8,43 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,58 (t, J=10,0 Гц, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). ЖХ-МС (метод L): m/z=302,0 $[M+H]^+$, 0,885 мин.

Пример 26. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)ацетамид.



Уксусный ангидрид (20,5 мг, 0,20 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида (3S)-3-амино-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-4-она (45,6 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,36-7,15 (m, 3H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,38-4,15 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=235,1 $[M+H]^+$, 1,340 мин.

Пример 27. 5-Бензил-N-((4S,9aS)-5-оксогексагидро-1H,3H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-(2S)-2-{[(2S)-2-{[(бензилокси)карбонил]амино}-3-метокси-3-оксопропокси]метил}пирролидин-1-карбоксилата.

Диэтилэтерат трехфтористого бора (0,52 мл, 4,25 ммоль) добавляли к раствору 1-бензил-2-метил (2S)-азиридин-1,2-дикарбоксилата (2,00 г, 8,50 ммоль) и N-Boc-L-пролинола (6,85 г, 34,03 ммоль) в сухом $CHCl_3$ (20 мл) при -30°C в атмосфере азота. Раствор оставляли для перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали водой (3×10 мл) с обратной экстракцией. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (циклогексан-диэтиловый эфир, 50:50) с получением титульного продукта (3,30 г, 89%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47-7,30 (m, 5H), 5,97-5,50 (m, 1H), 5,23-5,08 (m,

2H), 4,49 (br. s., 1H), 4,07-3,21 (m, 10H), 1,97-1,73 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 9H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=437,5 $[M+H]^+$, 1,18 мин.

Стадия 2. Получение метил-(2S)-2-{[(бензилокси)карбонил]амино}-3-[(2S)-пирролидин-2-илметокси]пропаноата.

Раствор трет-бутил-(2S)-2-{[(2S)-2-{[(бензилокси)карбонил](метил)амино}-3-метокси-3-оксопропокси]метил}пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и ТФУ (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на KP-NH-модифицированном силикагеле (циклогексан-EtOAc, от 80:20 до 60:40, затем чистый MeOH) с получением титульного соединения (313 мг, 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,29 (m, 5H), 6,23 (br. s., 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,50 (br. s., 1H), 3,96 (dd, J=9,9, 3,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (dd, J=9,8, 3,3 Гц, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25 (dq, J=4,5, 7,0 Гц, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 3H), 1,44-1,32 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=337,3 $[M+H]^+$, 0,49 мин.

Стадия 3. Получение бензил-N-[(4S,9aS)-5-оксооктагидропирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил]карбамата.

Раствор триметилалюминия (2 М в гептане, 0,56 мл, 1,12 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-(2S)-2-{[(бензилокси)карбонил]амино}-3-[(2S)-пирролидин-2-илметокси]пропаноата (313 мг, 0,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при -30°C. Раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры и оставляли для перемешивания при комнатной температуре на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1н. водный раствор HCl (4,63 мл, 4,63 ммоль) и воду (5 мл). Фазы разделяли, и водную фракцию дважды экстрагировали CH_2Cl_2, фильтровали через гидрофобный входной фильтр в колонке (фазовый разделитель) и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (CH_2Cl_2-MeOH, 95:5) с получением титульного соединения (217 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45-7,29 (m, 5H), 5,73 (br. s., 1H), 5,14 (br. s., 2H), 4,41 (br. s., 1H), 4,18-3,89 (m, 3H), 3,82-3,58 (m, 2H), 3,54-3,19 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,56-1,39 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=305,3 $[M+H]^+$, 0,74 мин.

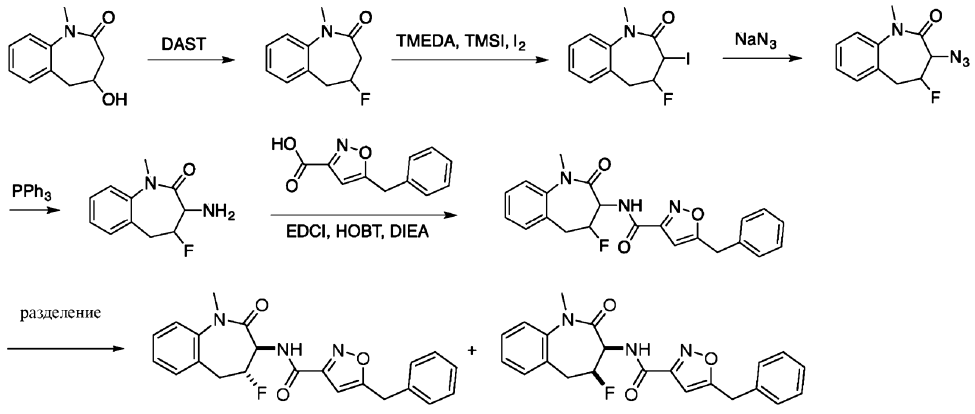
Стадия 4. Получение (4S,9aS)-4-аминооктагидропирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5-она.

Палладиевый катализатор на углеродном носителе (10%, 75 мг) добавляли к раствору бензил-N-[(4S,9aS)-5-оксооктагидропирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил]карбамата (215 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота. Атмосферу азота заменяли атмосферой водорода, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили путем фильтрации через слой Целита, промывая избытком MeOH. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (116 мг, 96%), которое использовали напрямую на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23-4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, J=12,5, 1,3 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=12,8, 4,5 Гц, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,64 (dd, J=4,4, 0,9 Гц, 1H), 3,41 (ddd, J=11,9, 10,4, 6,8 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=12,7, 9,4 Гц, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод В): m/z=171,1 $[M+H]^+$, 0,35 мин.

Стадия 5. Получение 5-бензил-N-((4S,9aS)-5-оксогексагидро-1H,3H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

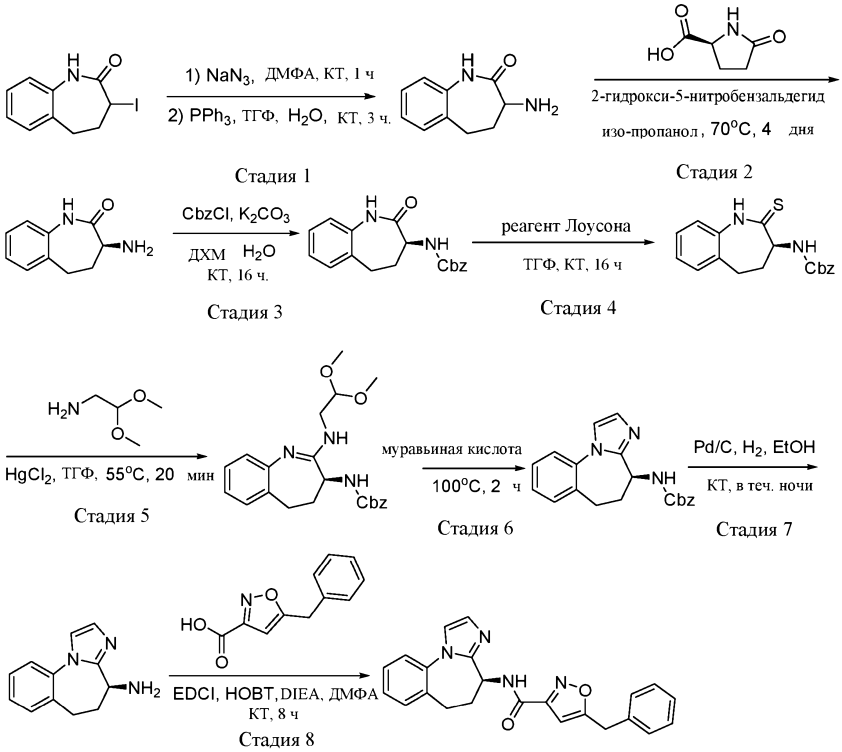
К суспензии 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,246 ммоль) и (4S,9aS)-4-амино-октагидропирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-5-она (42 мг, 0,246 ммоль), в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,107 мл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, и затем добавляли раствор Т3Р (50 мас.% в EtOAc, 0,22 мл, 0,37 ммоль). Спустя 40 мин реакционную смесь гасили добавлением воды, и две фазы разделяли. Органическую фазу промывали 0,5н. раствором HCl, насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (CH_2Cl_2-MeOH, от 90:10 до 70:30) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,40-7,17 (m, 5H), 4,72 (dd, J=6,9, 4,9 Гц, 1H), 4,33-4,03 (m, 5H), 3,84 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,43 (dt, J=6,8, 11,2 Гц, 1H), 3,31 (dd, J=12,8, 9,5 Гц, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод А): m/z=356,3 $[M+H]^+$, 0,67 мин.

Пример 28 и 29. 5-Бензил-N-((3R,4S)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3S,4R)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид (28); и 5-бензил-N-((3R,4R)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3S,4S)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид (29).



29 28

Пример 30. (S)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 3-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она.

К раствору 3-йод-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она (4,50 г, 15,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли азид натрия (1,23 г, 18,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Осадок образовывался спустя 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). В осадок выпадали еще твердые вещества, и смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (20 мл), и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли трифенилфосфин (4,50 г, 17,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (2,00 г, 72%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=177,0 $[M+H]^+$, 0,413 мин.

Стадия 2. Получение (3S)-3-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она.

К раствору 3-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она (1,85 г, 11,0 ммоль) в изопропаноле (200 мл) при 70°C добавляли L-пироглутамовую кислоту (1,42 г, 11,0 ммоль) и затем 2-гидрокси-5-нитробензальдегид (0,06 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 дней.

После охлаждения до комнатной температуры, твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали изопропанолом, и фильтрат подщелачивали гидроксидом аммония (28%, 10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (0,91 г, 49%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=177,0 $[M+H]^+$, 0,421 мин.

Стадия 3. Получение бензил-N-((3S)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил)карбамата.

Раствор карбоната калия (2,00 г, 15 ммоль) в воде (4 мл) добавляли к раствору (3S)-3-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-2-она (0,5 г, 3 ммоль) в дихлорметане (30 мл), и затем добавляли бензилхлорформат (0,77 г, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (0,87 г, 99%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z = 311,0 $[M+H]^+$, 0,838 мин.

Стадия 4. Получение бензил-N-((3S)-2-сульфанилиден-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил) карбамата.

Реагент Лоусона (1,05 г, 2,6 ммоль) добавляли к раствору бензил-N-((3S)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил)карбамата (0,80 г, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч при комнатной температуре. Осадок удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного титульного соединения (0,82 г, 98%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=349,1 $[M+Na]^+$, 0,946 мин.

Стадия 5. Получение бензил-N-((3S)-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-3-ил) карбамата.

2,2-Диметоксиэтанамин (1,06 г, 10,1 ммоль) добавляли к смеси бензил-N-((3S)-2-сульфанилиден-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-3-ил)карбамата (0,81 г, 2,5 ммоль) и дихлорида ртути (0,89 г, 3,3 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл). Полученную смесь нагревали в течение 20 мин при 55°C. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (0,89 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=398,2 $[M+H]^+$, 1,182 мин.

Стадия 6. Получение (S)-бензил-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)карбамата.

Раствор бензил-N-((3S)-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-3-ил)карбамата (0,85 г, 3 ммоль) в муравьиной кислоте (8 мл, 96%) нагревали в течение 2 ч при 100°C. Черное осадочное вещество удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок разбавляли водой (50 мл), подщелачивали водным гидроксидом натрия (1н., 30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (0,68 г, 95%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=334,0 $[M+H]^+$, 0,671 мин.

Стадия 7. Получение (S)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-амина.

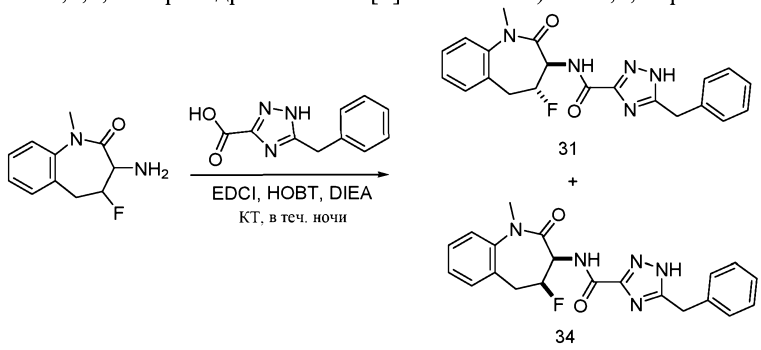
Раствор (S)-бензил-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)карбамата (0,68 г, 2 ммоль) в этаноле (20 мл) выдерживали в течение ночи в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,5 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (0,40 г, 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=200,1 $[M+H]^+$, 0,915 мин.

Стадия 8. Получение (S)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиная кислота) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254/220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,40-7,21 (m, 6H), 6,96 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,80 (dd, J=10,2, 7,5 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,72 (dd, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 2,45-2,27 (m, 3H). ЖХ-МС (метод O): m/z=385,0 $[M+H]^+$, 1,587 мин.

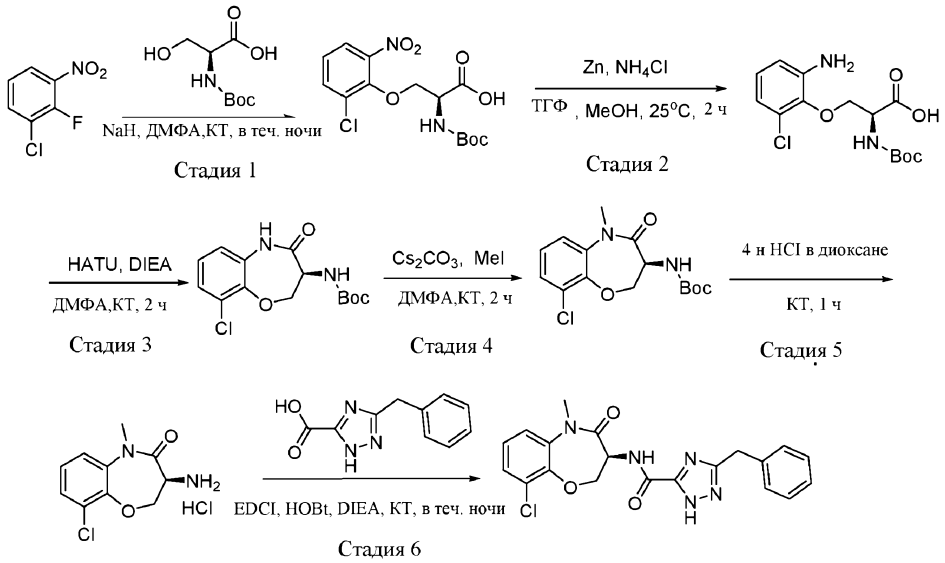
Пример 31 и 34. 5-Бензил-N-((3R,4R)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3S,4S)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (31); и 5-бензил-N-((3R,4S)-4-фтор-1-метил-2-

оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((3S,4R)-4-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (34).



31 + 34

Пример 32. (S)-5-Бензил-N-(9-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)-3-(2-хлор-6-нитрофенокси)пропановой кислоты.

Гидрид натрия (60%, 0,39 г, 97,6 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипропановой кислоты (10,0 г, 48,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 ч при 0°С добавляли 1-хлор-2-фтор-3-нитробензол (8,6 г, 48,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили хлористоводородной кислотой (0,5 М, 50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки RP-C18 (ацетонитрил/вода, 7/3) с получением титульного соединения (5,5 г, 31%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод G): m/z=361,0 $[M+H]^+$, 0,665 мин.

Стадия 2. Получение (2S)-3-(2-амино-6-хлорфенокси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты.

Цинк (8,13 г, 125 ммоль) и хлорид аммония (6,70 г, 125 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)-3-(2-хлор-6-нитрофенокси)пропановой кислоты (4,5 г, 12,5 ммоль) в метаноле/тетрагидрофуране (100 мл, 1/1). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°С. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (4 г, неочищенное) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (Метод G): m/z=331,0 $[M+H]^+$, 0,704 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-N-((3S)-9-хлор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил) карбамата.

2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (1,1 г, 2,91 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,94 г, 7,26 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-3-(2-амино-6-хлорфенокси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (0,80 г, 2,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органиче-

ские слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (0,18 г, 24%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод G): m/z=313,0 $[M+H]^+$, 1,006 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-N-((3S)-9-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамата.

Йодметан (82 мг, 0,58 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-N-((3S)-9-хлор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамата (180 мг, 0,58 ммоль) и карбоната цезия (188 мг, 0,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (120 мг, 64%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод G): m/z=327,0 $[M+H]^+$, 1,045 мин.

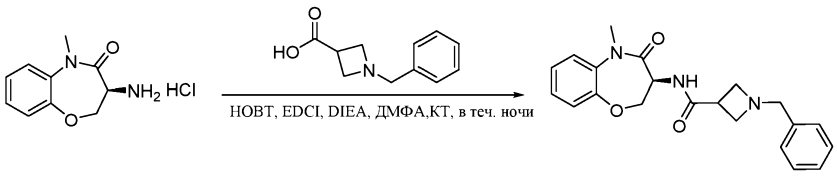
Стадия 5. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-9-хлор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-4-она.

Трет-бутил-N-((3S)-9-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамат (120 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (83 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод G): m/z=227,0 $[M+H]^+$, 0,772 мин.

Стадия 6. Получение (S)-5-бензил-N-(9-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида

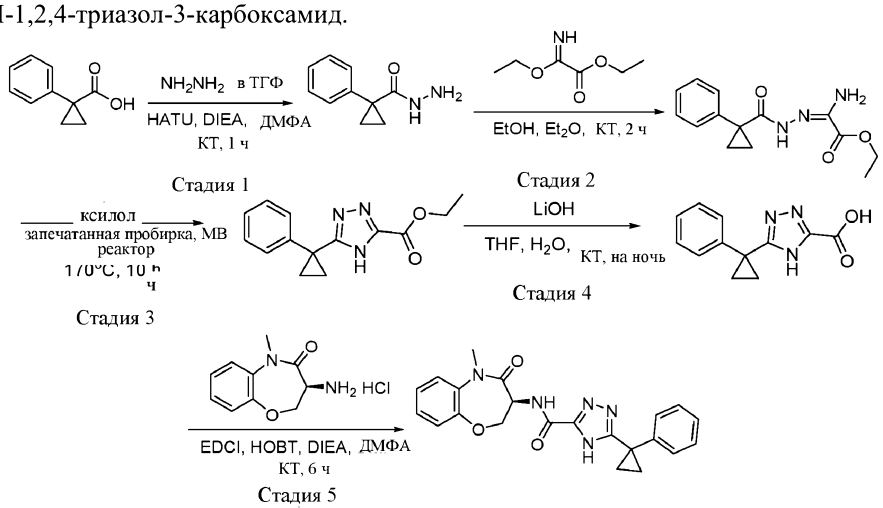
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44-7,20 (m, 8H), 4,98 (dd, J=15,2, 10,0 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=13,2, 10,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=15,2, 13,2 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=412,2 $[M+H]^+$, 1,336 мин.

Пример 33. (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,06 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,67 (dd, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 4,14 (dd, J=11,1, 9,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 1H). ЖХ-МС (метод O): m/z=365,9 $[M+H]^+$, 1,215 мин.

Пример 35. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-фенилциклопропан-1-карбогидразида.

Раствор гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 30 мл) добавляли к раствору 1-фенилциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,48 г, 3,00 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (1,37 г, 3,60 ммоль) и этилдиизопропиламина (1,16 г, 8,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (0,53 г, 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Метод R: m/z=177,2 $[M+H]^+$, 0,670 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-амино-2-(((1-фенилциклопропил)формамидо)имино)ацетата.

Этил-2-этокси-2-иминоацетат (452 мг, 3,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-фенилциклопропан-1-карбогидразида (528 мг, 3,00 ммоль) в этаноле/сложном эфире (12 мл, 1/3). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердое желтое вещество собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (300 мг, 36%). ЖХ-МС (Метод S: m/z=276,2 $[M+H]^+$, 0,663 мин.

Стадия 3. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Раствор этил-2-амино-2-(((1-фенилциклопропил)формамидо)имино)ацетата (275 мг, 1,00 ммоль) в ксилоле (10 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 10 ч при 170°С. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (100 мг, 39%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=258,1 $[M+H]^+$, 1,641 мин.

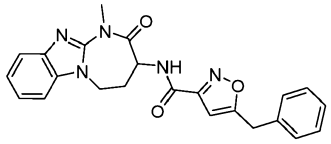
Стадия 4. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксид лития (28 мг, 1,17 ммоль) в воде (1 мл) добавляли в раствор этил-5-(1-фенилциклопропил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После доведения pH до 6-7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл), реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (90 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод R): m/z=230,2 $[M+H]^+$, 0,530 мин.

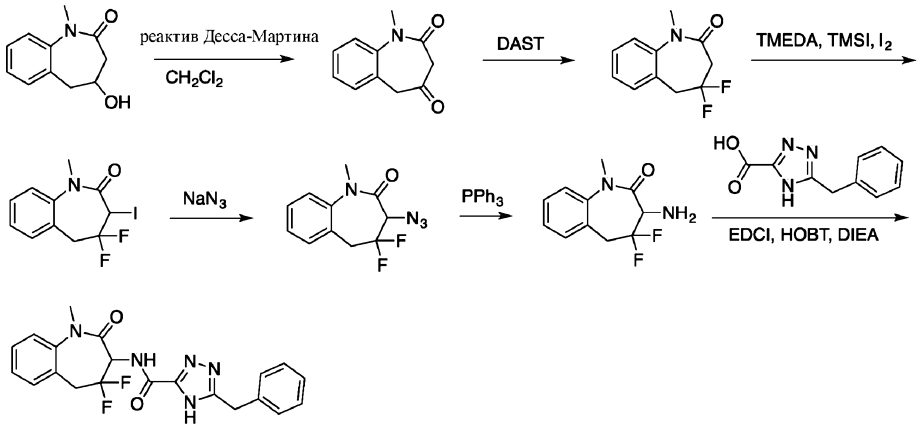
Стадия 5. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов С, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44-7,20 (m, 9Н), 4,99 (dd, J=11,6, 7,6 Гц, 1Н), 4,58 (dd, J=9,6, 7,6 Гц, 1Н), 4,39 (dd, J=11,6, 10,0 Гц, 1Н), 3,57 (s, 3Н), 1,67-1,56 (m, 2Н), 1,46-1,29 (m, 2Н). ЖХ-МС (метод D): m/z=404,1 $[M+H]^+$, 1,966 мин.

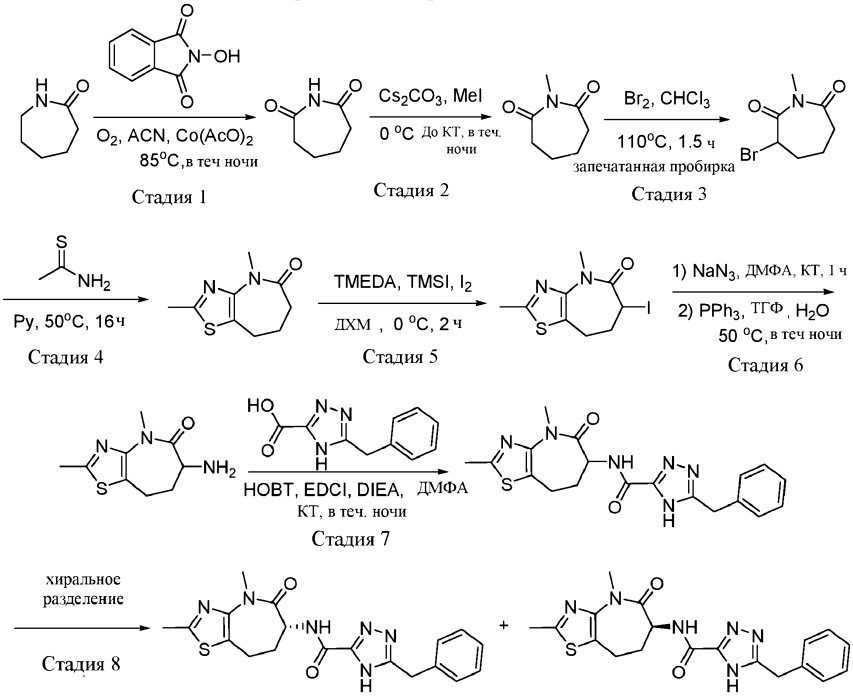
Пример 36. 5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-a][1,3]диазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Пример 37. (R)-5-бензил-N-(4,4-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Пример 38A и 38B. (S)-5-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение азепан-2,7-диона.

Перемешиваемый раствор азепан-2-она (11,3 г, 100 ммоль), 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (1,63 г, 10 ммоль) и ацетата кобальта (88,5 мг, 0,5 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) продували кислородом (баллон). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 85°C в атмосфере кислорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (3,70 г, 29,1%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=128,2 $[M+H]^+$, 0,683 мин.

Стадия 2. Получение 1-метилазепан-2,7-диона.

Йодметан (1,68 г, 11,8 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси азепан-2,7-диона (1,50 г, 11,8 ммоль) и карбоната цезия (3,85 г, 5,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (1,1 г, 66,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=142,1 $[M+H]^+$, 0,863 мин.

Стадия 3. Получение 3-бром-1-метилазепан-2,7-диона.

Бром (632 мг, 4,00 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-метилазепан-2,7-диона (564 мг, 4,0 ммоль) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч в запечатанной пробирке. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (600 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=220,1 $[M+H]^+$,

0,940 мин.

Стадия 4. Получение 2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-5(6H)-она.

Этантиоамид (300 мг, 4,0 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-1-метилазепан-2,7-диона (600 мг, 4,0 ммоль) в пиридине (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (70 мг, 9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=197,1 $[M+H]^+$, 0,981 мин.

Стадия 5. Получение 6-йод-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-5(6H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (124 мг, 1,07 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-5(6H)-она (70 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (214 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После добавления йода (137,2 мг, 0,54 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и гасили водным раствором тиосульфата натрия (5%, 15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение еще 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (61 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод R): m/z=323,2$[M+H]^+$, 0,820 мин.

Стадия 6. Получение 6-амино-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-5(6H)-она.

К раствору 6-йод-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-5(6H)-она (61 мг, 0,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли азид натрия (37,1 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), и одной порцией добавляли воду (1 мл) и трифенилфосфин (149,3 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (33 мг, 83%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=212,1 $[M+H]^+$, 0,735 мин.

Стадия 7. Получение 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 20 до 80% за 12 мин); детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод R): m/z=397,1$[M+H]^+$, 1,095 мин.

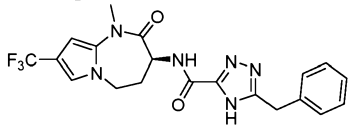
Стадия 8. Получение (R)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (S)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Энантиомеры 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (24 мг, 0,06 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 17,5 мин; УФ 220 & 254 нм; RT 1:10,18 мин; RT 2: 15,13 мин, с получением титульных соединений:

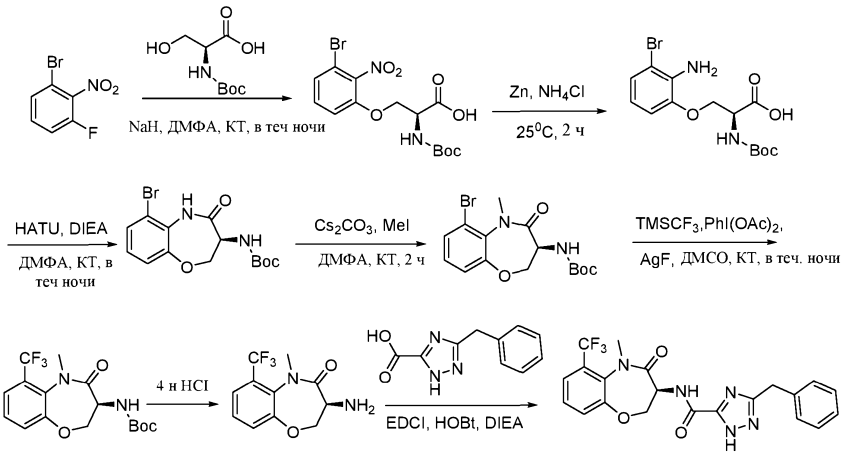
Пример 38B (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 4H), 2,36-2,27 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,1 $[M+H]^+$, 1,623 мин.

Пример 38A (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,36-7,24 (m, 5H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,06-2,87 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,36-2,27 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,1 $[M+H]^+$, 1,623 мин.

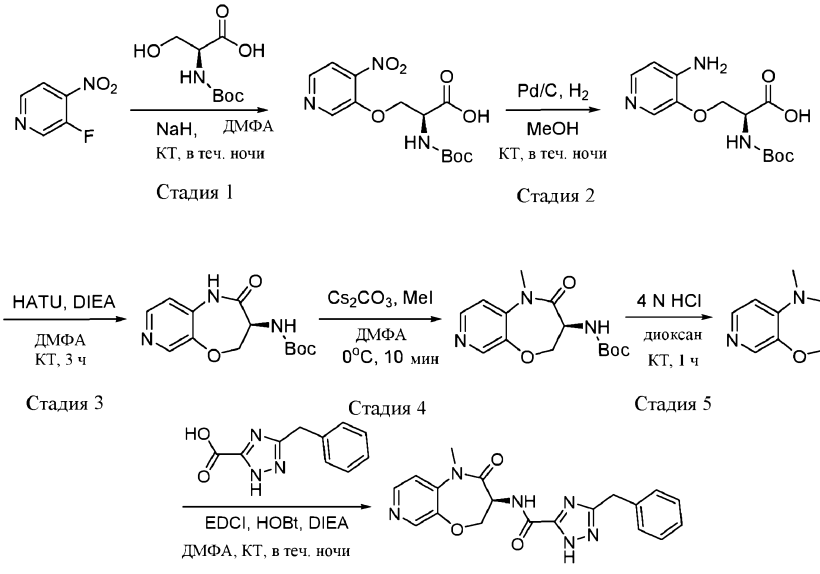
Пример 39. (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,3]диазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Пример 40. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-6-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Пример 41. (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)-3-((4-нитропиридин-3-ил)окси)пропановой кислоты.

Гидрид натрия (60%, 1,92 г, 80,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипропановой кислоты (8,21 г, 40,0 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) в атмосфере азота при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при 0°C, по каплям добавляли раствор 3-фтор-4-нитропиридина (5,52 г, 40,0 ммоль) в диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой CombiFlash с использованием колонки RP-C18 (ацетонитрил/вода, 1/4) с получением титульного соединения (2,41 г, 18%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=328,1 $[M+H]^+$, 0,829 мин.

Стадия 2. Получение (2S)-3-((4-аминопиридин-3-ил)окси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты.

(2S)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)-3-((4-нитропиридин-3-ил)окси)пропановую кислоту (2,41 г, 7,34 ммоль) в метаноле (20 мл) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 345 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (1,8 г, 83%) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод S): m/z=298,1 $[M+H]^+$, 0,601 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-N-((3S)-2-оксо-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Гексафторфосфат 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (1,5 г, 4,04 ммоль) и этилдиизопропиламин (1,30 г, 10,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-3-((4-аминопиридин-3-ил)окси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (1,01 г, 3,37 ммоль) в

N,N-диметилформамиде (13 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,4 г, 83%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=280,1 $[M+H]^+$, 0,604 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-N-((3S)-1-метил-2-оксо-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Йодметан (203 мг, 1,43 ммоль) по каплям добавляли к смеси трет-бутил-N-((3S)-2-оксо-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,43 ммоль) и карбоната цезия (467 мг, 1,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл). После перемешивания в течение 10 мин при 0°C, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (300 мг, 72%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=294,1 $[M+H]^+$, 0,650 мин.

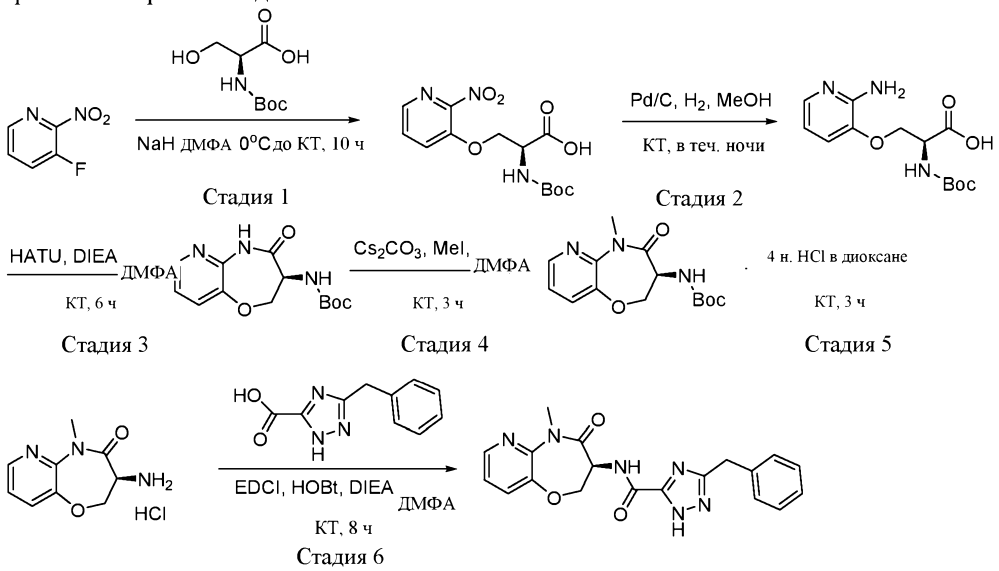
Стадия 5. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-1-метил-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-2-она.

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл, 20 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-((3S)-1-метил-2-оксо-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (300 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали с получением титульного соединения (215 мг, 92%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=194,1 $[M+H]^+$, 0,184 мин.

Стадия 6. Получение (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Раствор гидрохлорида (3S)-3-амино-1-метил-1H,2H,3H,4H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-2-она (115 мг, 0,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бензил-2H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (102 мг, 0,50 ммоль), этилдиизопропиламина (129 мг, 1,00 ммоль), гидрохлорида N^1-((этилимино)метилен)-N^3,N^3-диметилпропан-1,3-диамина (115 мг, 0,60 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (92 мг, 0,60 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 15% B до 45% B за 10 мин; 254 нм. Собранные фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,34 (s, 1H), 8,54-8,46 (m, 2H), 8,06 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 7,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,77 (dd, J=10,0, 3,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=11,6, 10,0 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=379,2 $[M+H]^+$, 0,888 мин.

Пример 42. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)-3-((2-нитропиридин-3-ил)окси)пропановой кислоты.

Гидрид натрия (60%, 2 г, 50 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (2S)-2-(трет-

бутоксикарбониламино)-3-гидроксипропановой кислоты (5 г, 25,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли 3-фтор-2-нитропиридин (3,6 г, 25,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 8 ч перед гашением при помощи хлористоводородной кислоты (3н., 5 мл). После доведения pH до 3-4 при помощи хлористоводородной кислоты (3н., 20 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки RP-C18 (ацетонитрил/вода, 1/2) с получением титульного соединения (3,2 г, 39%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=272,1 $[M+H-(t\text{-}BuO)]^+$, 1,269 мин.

Стадия 2. Получение (2S)-3-((2-аминопиридин-3-ил)окси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты.

(2S)-2-(((трет-Бутокси)карбонил)амино)-3-((2-нитропиридин-3-ил)окси)пропановую кислоту (0,45 г, 1,4 ммоль) в метаноле (20 мл) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,5 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (0,32 г, 78%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=298,1 $[M+H]^+$, 0,982 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-N-((3S)-4-оксо-2H,3H,4H,5H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронии (0,73 г, 1,92 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,25 г, 1,93 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-3-((2-аминопиридин-3-ил)окси)-2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (0,45 г, 1,51 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). После перемешивания в течение 6 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,11 г, 26%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=280,1 $[M+H]^+$, 1,248 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-N-((3S)-5-метил-4-оксо-2H,3H,4H,5H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Подметан (50 мг, 0,35 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-((3S)-4-оксо-2H,3H,4H,5H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,36 ммоль) и карбоната цезия (120 мг, 0,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (90 мг, 86%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=294,1 $[M+H]^+$, 1,333 мин.

Стадия 5. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-5-метил-2H,3H,4H,5H-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазепин-4-она.

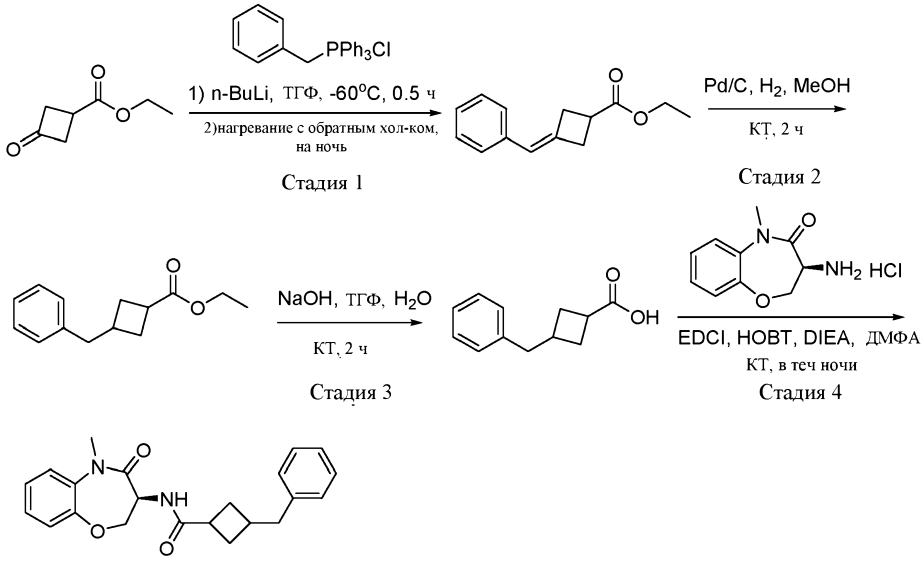
Трет-бутил-N-((3S)-5-метил-4-оксо-2H,3H,4H,5H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат (90 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 M, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (65 мг, 93%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=194,1 $[M+H]^+$, 0,847 мин.

Стадия 6. Получение (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Раствор гидрохлорида (3S)-3-амино-5-метил-2H,3H,4H,5H-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазепин-4-она (55 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бензил-2H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,40 ммоль), 1-гидрокси-бензотриазола (70 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (100 мг, 0,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (160 мг, 1,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания в течение 8 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиная кислота) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,45 (s, 1H), 8,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,8, 1,5 Гц,

1H), 7,37-7,21 (m, 6H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,73 (dd, J=11,4, 9,6 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=379,1 $[M+H]^+$, 1,611 мин.

Пример 43. 3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-3-(фенилметилиден)циклобутан-1-карбоксилата.

Раствор н-бутиллития в гексане (2,5 М, 3,4 мл, 8,5 ммоль) по каплям добавляли к суспензии хлорида бензилтрифенилфосфония (3,3 г, 8,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при -60°С. Полученную смесь перемешивали при -60°С в течение 0,5 ч и затем оставляли для нагревания до комнатной температуры. Добавляли этил-3-оксоциклобутанкарбоксилат (1,2 г, 8,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (0,14 г, 8%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 1,144 мин.

Стадия 2. Получение этил-3-бензилциклобутан-1-карбоксилата.

Этил-3-(фенилметилиден)циклобутан-1-карбоксилат (130 мг, 0,6 ммоль) в этаноле (5 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 15 мг) в атмосфере водорода. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (100 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод S): m/z=219,3 $[M+H]^+$, 1,160 мин.

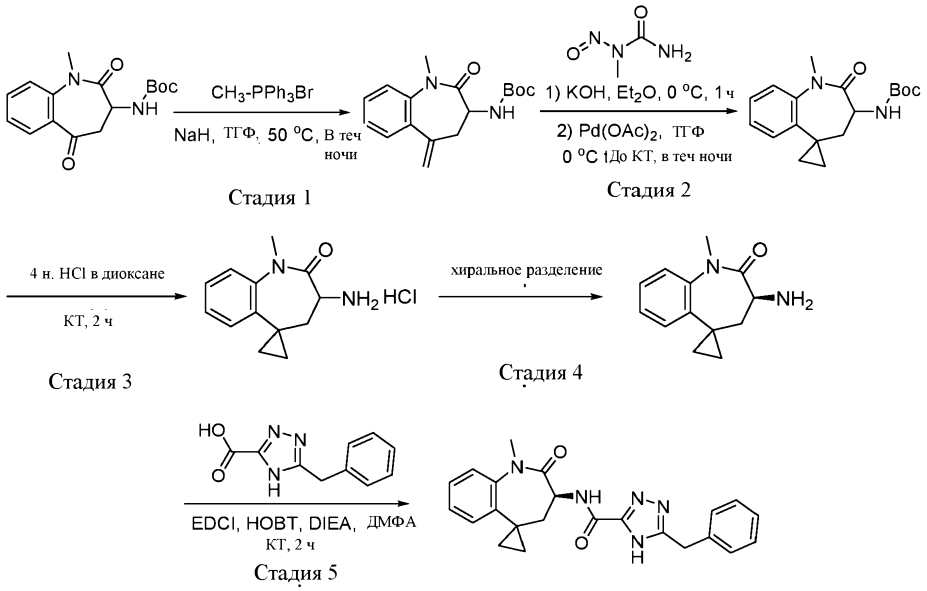
Стадия 3. Получение 3-бензилциклобутан-1-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксида натрия (60 мг, 1,5 ммоль) в воде (1 мл) добавляли в раствор этил-3-бензилциклобутан-1-карбоксилата (100 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), доводили до pH=3 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (3н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного титульного соединения (85 мг, 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=190,9 $[M+H]^+$, 0,954 мин.

Стадия 4. Получение 3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклобутан-1-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов С, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH_3H_2O), ACN (от 25% ACN до 55% В за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29-7,13 (m, 9H), 6,41 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,12 (t, J=10,0 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,88-2,69 (m, 3H), 2,48 (q, J=7,6 Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 2H). ЖХ-МС (метод О): m/z=365,0 $[M+H]^+$, 1,585 мин.

Пример 44. (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-1-метил-5-метилен-2-оксо-2,3,4,5'-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-илкарбамата.

К смеси бромида метилтрифенилфосфония (4,4 г, 12,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 0,30 г, 12,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C в атмосфере азота. К указанной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-1-метил-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-илкарбамата (1,50 г, 4,93 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 50°C. После перемешивания в течение ночи при 50°C, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (600 мг, 40%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=303,2 $[M+H]^+$, 1,531 мин.

Стадия 2. Получение трет-бутил-N-[7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0-[2,4]]додека-1(8),9,11-триен-5-ил]карбамата.

К раствору гидроксида калия (2,23 г, 39,7 ммоль) в воде (3,3 мл) по каплям добавляли раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (2,05 г, 19,7 ммоль) в сложном эфире (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (100 мл). К раствору трет-бутил-1-метил-5-метилен-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-илкарбамата (0,6 г, 1,99 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли раствор диазометана (100 мл) с последующим добавлением смеси диацетата палладия (45 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (0,15 г, 24%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=317,2 $[M+H]^+$, 1,531 мин.

Стадия 3. Получение гидрохлорида 3-амино-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-2-она.

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4н., 10 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0-[2,4]]додека-1(8),9,11-триен-5-ил]карбамата (150 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (95 мг неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод K): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 0,635 мин.

Стадия 4. Получение (3S)-3-амино-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-2-она (первый элюирующий изомер) и (3R)-3-амино-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-2-она (второй элюирующий изомер).

Гидрохлорид 3-Аамино-1 метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-2-она (90 мг, неочищенный) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексаны (0,1% DEA), подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 35% B за 17,5 мин; 220/254 нм; RT 1: 11,24 мин; RT 2: 13,82 мин, с получением титульных соединений.

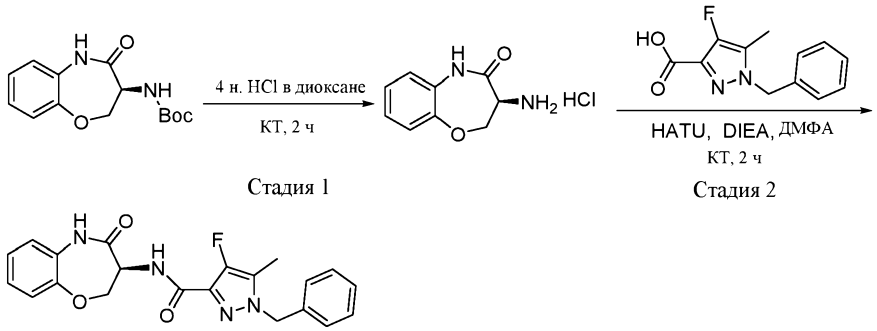
Первый элюирующий изомер: (36 мг, 38%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 1,096 мин.

Второй элюирующий изомер: (46 мг, 48%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=217,2 $[M+H]^+$, 1,089 мин.

Стадия 5. Получение (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 7H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,57 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=402,2 $[M+H]^+$, 1,871 мин.

Пример 45. (S)-1-Бензил-4-фтор-5-метил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

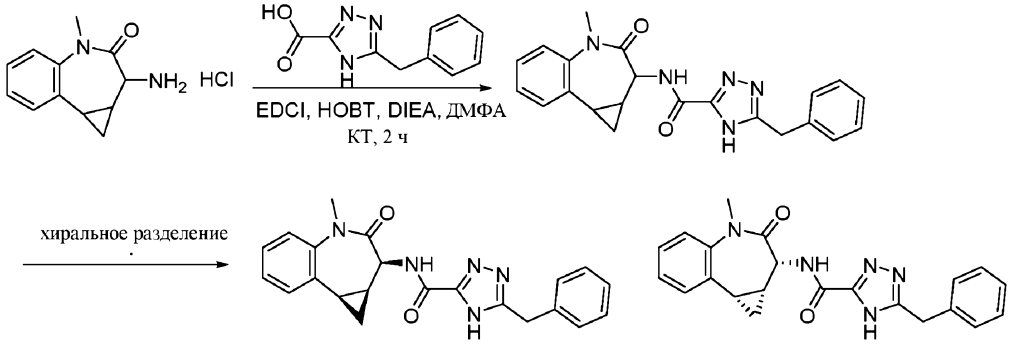
Стадия 1. Получение гидрохлорида (3S)-3-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-4-она.

Трет-бутил-N-((3S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)карбамат (100 мг, 0,36 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (100 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод E): m/z=178,9 $[M+H]^+$, 0,397 мин.

Стадия 2. Получение (S)-1-бензил-4-фтор-5-метил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 15% B до 45% B за 10 мин; 254 нм. Собранные фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 7,20-7,09 (m, 6H), 5,39 (s, 2H), 4,80 (dt, J=10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,53-4,39 (m, 2H), 2,17 (d, J=1,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=395,0 $[M+H]^+$, 2,860 мин.

Пример 46. 5-Бензил-N-((2S)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; 254/220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод J): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,305 мин.

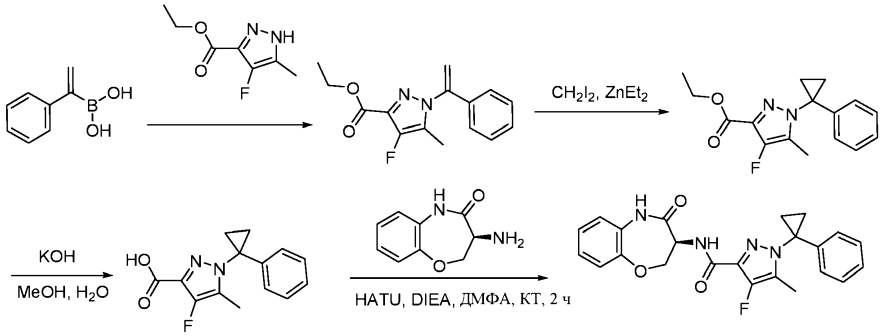
Энантиомеры 5-бензил-N-{7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0^{2,4}]додека-1(8),9,11-триен-5-ил}-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2,0 см × 25 см (5 мкм); подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза

B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 30 мин; 254/220 нм; RT 1: 10,478 мин; RT 2: 13,826 мин, с получением титульных соединений:

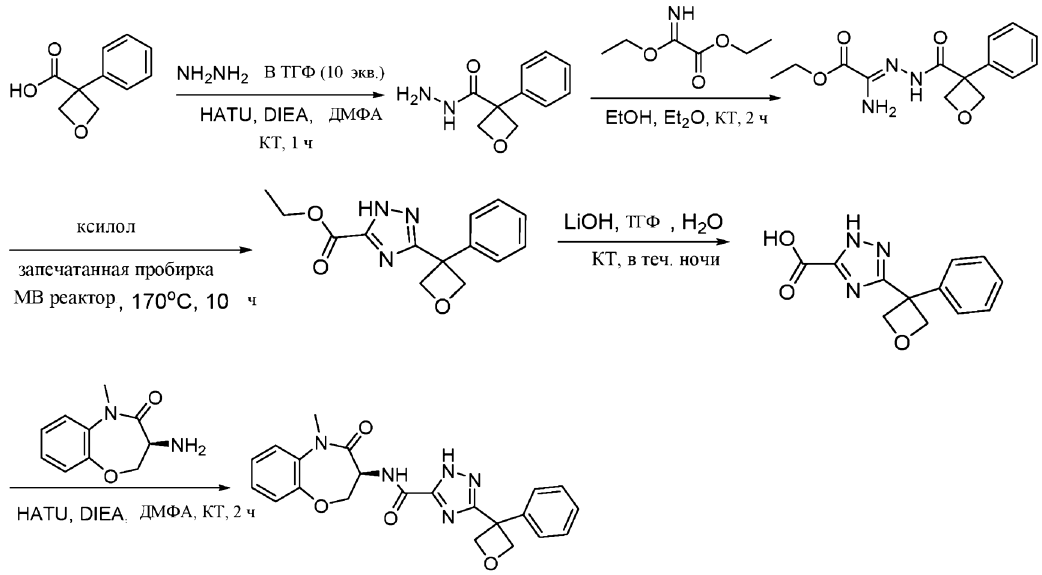
Пример 46A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,54 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,39-7,17 (m, 8H), 7,11 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,80 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,28-1,80 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,04 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=388,2 [M+H]+, 1,302 мин.

Пример 46B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,53 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,39-7,18 (m, 8H), 7,12 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,80 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,306 мин.

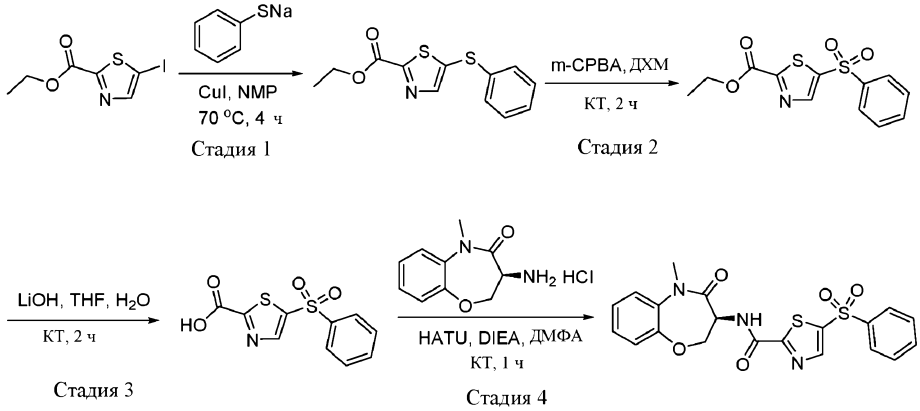
Пример 47. (S)-4-Фтор-5-метил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Пример 48. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(3-фенилоксетан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Пример 49. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(фенилсульфонил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-5-(фенилтио)тиазол-2-карбоксилата.

К перемешиваемой смеси этил-5-йод-1,3-тиазол-2-карбоксилата (300 мг, 1,06 ммоль), безолтиолята натрия (220 мг, 1,66 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) добавляли йодид меди (40 мг, 0,21 ммоль) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C, гасили

водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 5/1) с получением титульного соединения (120 мг, 43%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=266,0 $[M+H]^+$, 1,040 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-(фенилсулъфонил)тиазол-2-карбоксилата.

К перемешиваемой смеси этил-5-(фенилтио)тиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (167 мг, 0,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (100 мг, 88%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=298,0 $[M+H]^+$, 0,931 мин.

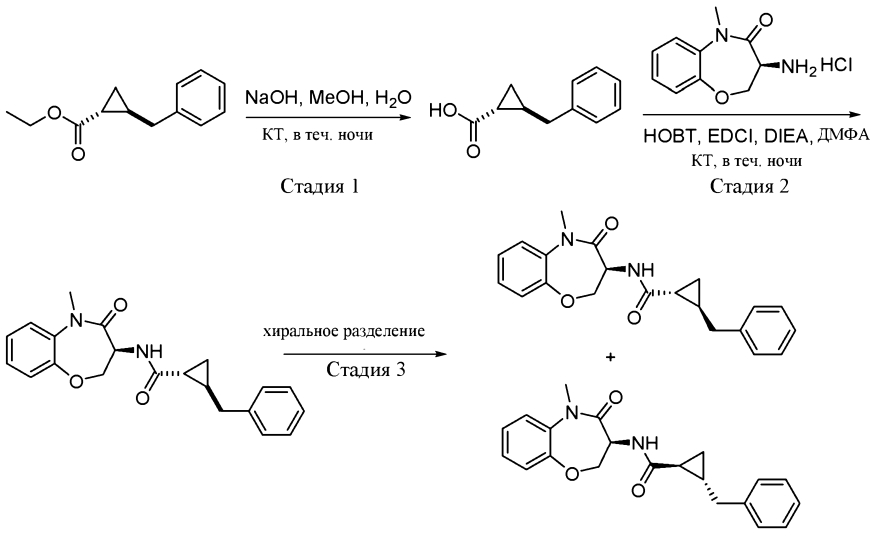
Стадия 3. Получение 5-(фенилсульфонил)тиазол-2-карбоновой кислоты.

К перемешиваемой смеси этил-5-(фенилсульфонил)тиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (12 мг, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (90 мг, неочищенное) в виде белого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод E): m/z=270,0 $[M+H]^+$, 0,635 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(фенилсульфонил)тиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 20% до 80% за 12 мин); Детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (br. s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,82-7,63 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,38-7,17 (m, 3H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H). ЖХ-МС (метод O): m/z=443,9 $[M+H]^+$, 1,594 мин.

Пример 50. (1R,2S)-2-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (±)-транс-2-бензилциклопропанкарбоновой кислоты.

Гидроксид натрия (60%, 74 мг, 1,84 ммоль) добавляли к раствору (±)-транс-этил-2-бензилциклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,74 ммоль) в метаноле (12 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления метанола под пониженным давлением, значение pH раствора доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (95 мг, 73%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=177,0 $[M+H]^+$, 0,877 мин.

Стадия 2. Получение транс-2-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 40,0% ACN до 65,0% за 8 мин); Детектор, УФ 254

нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод J): m/z=351,1 $[M+H]^+$, 2,116 мин.

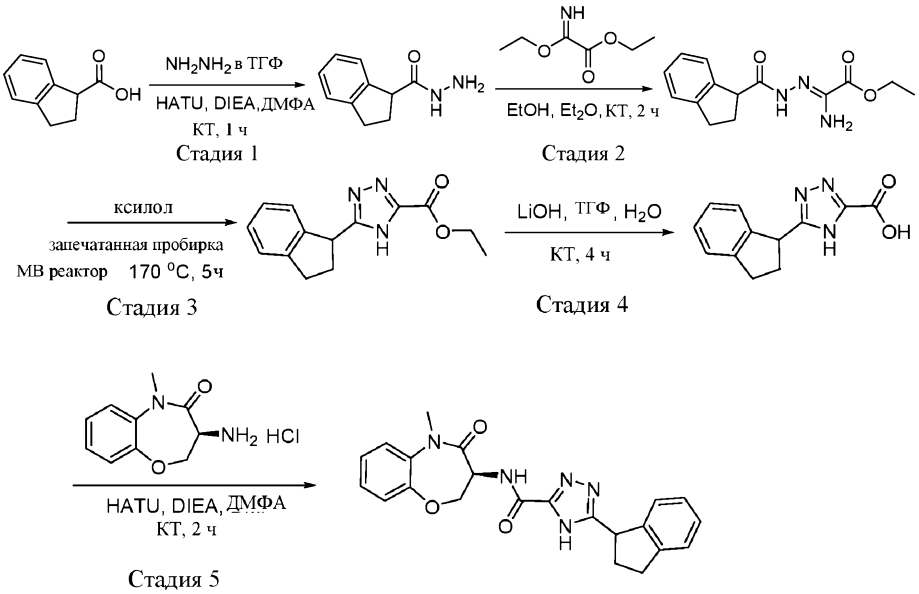
Стадия 3. Получение (1R,2S)-2-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклопропанкарбоксамида и (1S,2R)-2-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.

Диастереомеры транс-2-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)циклопропанкарбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B за 12 мин; 254/220 нм; RT 1: 7,474 мин; RT 2: 8,916 мин, с получением титульных соединений:

Пример 50A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31-7,23 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 7H), 6,65 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 1,20-1,16 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=351,1 $[M+H]^+$, 2,116 мин.

Пример 50B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31-7,26 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 7H), 6,59 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,78-0,73 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=351,1 $[M+H]^+$, 1,451 мин.

Пример 51. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 2,3-дигидро-1H-инден-1-карбогидразида.

Раствор гидразина в тетрагидрофуране (1 М, 31 мл, 31 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,2 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (2,8 г, 7,4 ммоль) и этилдиизопропиламина (2,4 г, 18,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,87 г, 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=177,0 $[M+H]^+$, 0,506 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-амино-2-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонил)гидразоно)ацетата.

Этил-2-этокси-2-иминоацетат (412 мг, 2,8 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дигидро-1H-инден-1-карбогидразида (500 мг, 2,8 ммоль) в этаноле (5 мл) и диэтиловом эфире (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (600 мг, 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=276,2 $[M+H]^+$, 0,709 мин.

Стадия 3. Получение этил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Этил-2-амино-2-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонил)гидразоно)ацетат (600 мг, 2,2 ммоль) добавляли к ксилолу (10 мл) в запечатанной пробирке. Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при 170°C, подвергая микроволновому излучению. После концентрации под высоким вакуумом, осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (340 мг, 60%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=258,1 $[M+H]^+$, 0,848 мин.

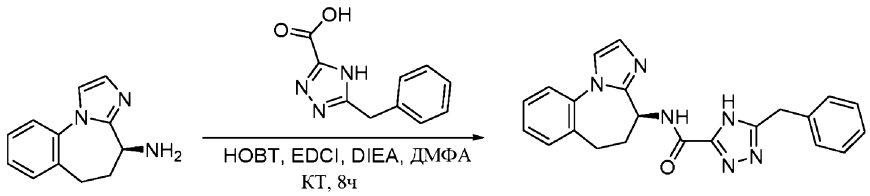
Стадия 4. Получение 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (95,3 мг, 4,0 ммоль) добавляли к раствору этил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (340 мг, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч и удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), pH доводили до 2 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (140 мг, 47%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=229,9 $[M+H]^+$, 0,642 мин.

Стадия 5. Получение 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

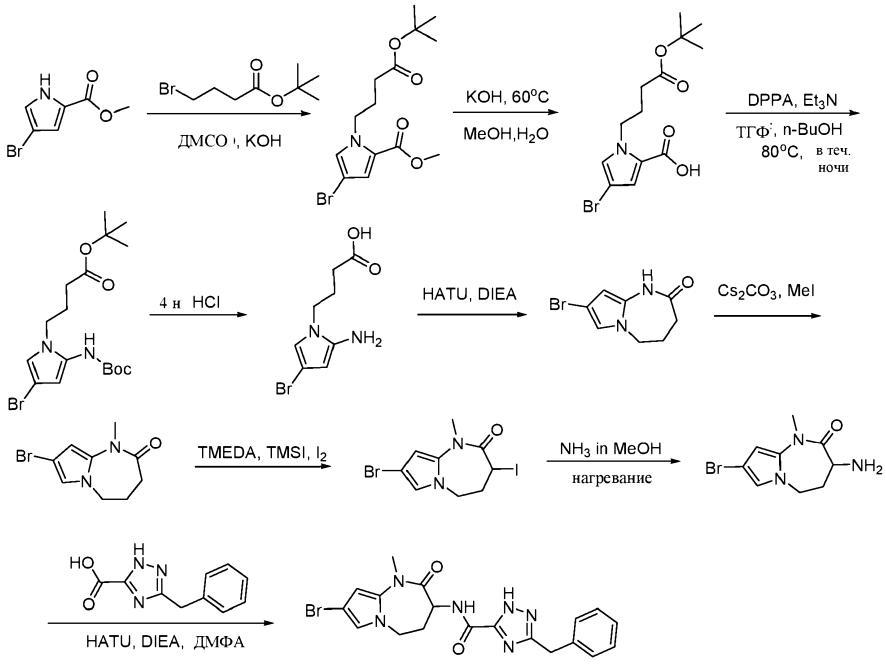
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 10 мин; 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,2, 1H), 7,29-7,19 (m, 6H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=404,3 $[M+H]^+$, 1,332 мин.

Пример 52. (S)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

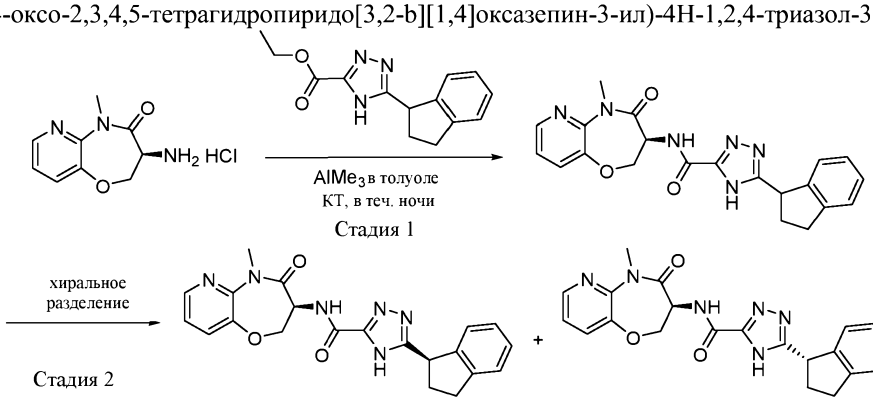


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (от 10,0% ACN до 40,0% за 7 мин); детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,56 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,46-7,22 (m, 6H), 7,04 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H). ЖХ-МС (метод O): m/z=385,0 $[M+H]^+$, 1,229 мин.

Пример 53. 3-Бензил-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,3]диазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид.



Пример 54A и 54B. 5-((R)-2,3-Дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Раствор триметилалюминия в толуоле (2 M, 0,6 мл, 1,2 ммоль) по каплям добавляли к смеси гидрохлорида (S)-3-амино-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она (60 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (2 мл) при 0°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Раствор этил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (108 мг, 0,42 ммоль) в толуоле (2 мл) по каплям добавляли к полученному раствору. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep Фенил OBD 19×150 мм, 5 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения (25 мг, 23,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=405,1 $[M+H]^+$, 1,759 мин.

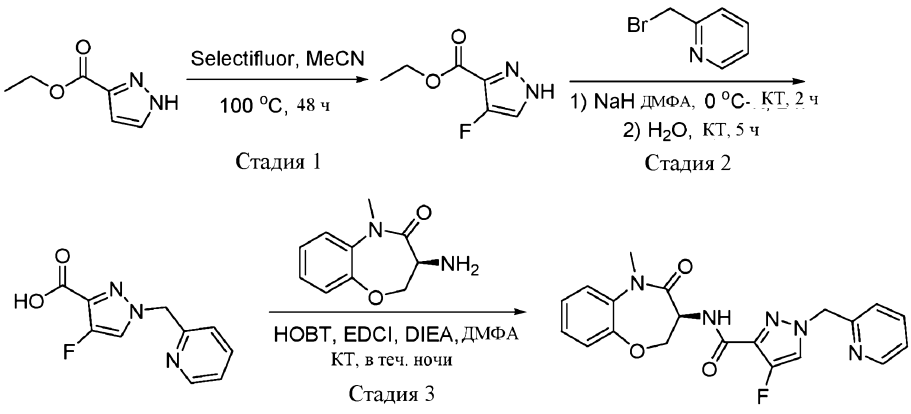
Стадия 2. Получение 5-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида и 5-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

5-(2,3-Дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (25 мг) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 40 мин; 220/254 нм; RT 1: 9,716 мин; RT 2: 29,084 мин, с получением титульных соединений:

54A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,36-8,35 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,65-2,62 (m,1H), 2,43-2,38 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=405,3 $[M+H]^+$, 1,296 мин.

54B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,36-8,35 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,65-2,62 (m,1H), 2,43-2,38 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=405,3 $[M+H]^+$, 1,301 мин.

Пример 55. (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Тетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазония-бицикло[2,2.2]октана (14 г, 39,5 ммоль) добавляли к смеси этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (5 г, 35,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (2,4 г) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=159,2 $[M+H]^+$, 0,639 мин.

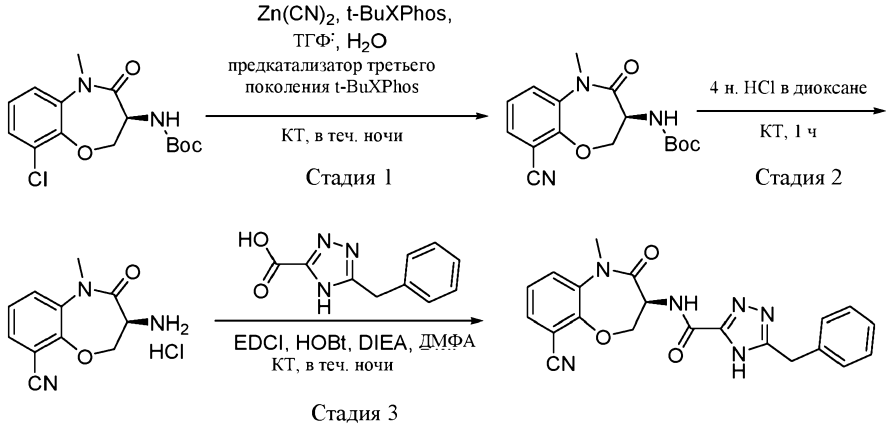
Стадия 2. Получение 4-фтор-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Гидрид натрия (60%, 506 мг, 12,7 ммоль) добавляли к раствору этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (500 мг, 3,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, после чего добавляли 2-(бромметил)пиридин (600 мг, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. pH доводили до 7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (360 мг, 72%). ЖХ-МС (метод I): m/z=221,9 $[M+H]^+$, 0,320 мин.

Стадия 3. Получение (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 45% B за 7 мин; 254/220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56-8,55 (m, 1H), 8,16-8,15 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=396,1 $[M+H]^+$, 0,924 мин.

Пример 56. (S)-5-бензил-N-(9-циано-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. (S)-трет-бутил-9-циано-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамат.

К смеси (S)-трет-бутил-9-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (200 мг, 0,61 ммоль) и цианида цинка (300 мг, 2,59 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (10 мл) добавляли предкатализатор третьего поколения t-BuXPhos (244 мг, 0,31 ммоль) и t-BuXPhos (130 мг, 0,31 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (150 мг, 78%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=262,0 $[M+H-56]^+$, 0,853 мин.

Стадия 2. Получение гидрохлорида (S)-3-амино-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-9-карбонитрила.

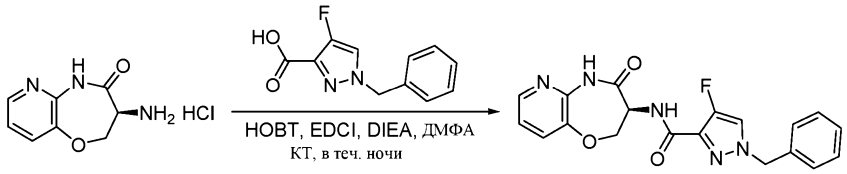
Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4н., 10 мл) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-9-циано-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (90 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (55 мг) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=218,0 $[M+H]^+$, 0,551 мин.

Стадия 3. Получение (S)-5-бензил-N-(9-циано-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4] окса-

зепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

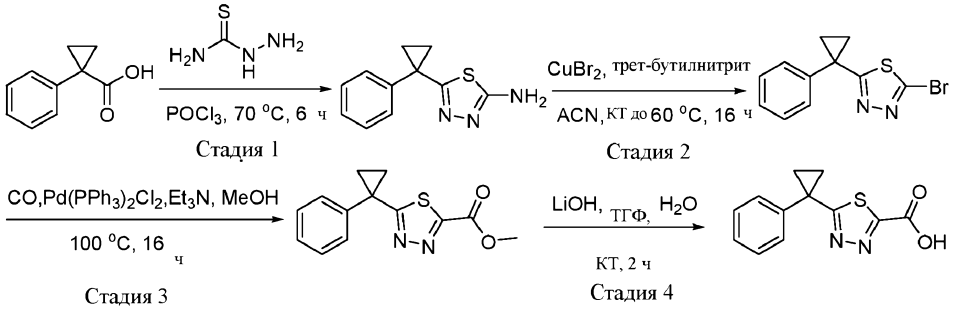
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 4,94-4,74 (m, 2H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=403,0 $[M+H]^+$, 1,069 мин.

Пример 57. (S)-1-бензил-4-фтор-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм,19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,56 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=382,1 $[M+H]^+$, 2,321 мин.

Пример 58. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина.

Смесь 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (1,6 г, 10 ммоль) и N-аминотиомочевины (0,91 г, 10 ммоль) в фосфорилтрихлориде (10 мл) нагревали в течение 1 ч при 70°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 ч. Значение pH полученного раствора доводили до 8 при помощи насыщенного водного раствора гидроксида натрия (30 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации с получением титульного соединения (1,9 г, 87%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод Q): m/z=218,1 $[M+H]^+$, 0,817 мин.

Стадия 2. Получение 2-бром-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазола.

К смеси 5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,1 г, 5,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли бромид меди (2,2 г, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего к смеси по каплям добавляли трет-бутилнитрит (1,5 мл, 10 ммоль) за 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 16 ч, после чего добавляли воду (50 мл). Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (1,0 г, 70%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод K): m/z=281,0 $[M+H]^+$, 1,107 мин.

Стадия 3. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата.

Хлорид бис(трифенилфосфина)палладия(II) (277 мг, 0,395 ммоль) добавляли к смеси 2-бром-5-(1-

фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазола (1,0 г, 3,57 ммоль) и триэтиламина (879 мг, 8,70 ммоль) в метаноле (20 мл). После перемешивания в течение 16 ч при 100°C в атмосфере окиси углерода (50 атм) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (600 мг, 61%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=261,1 $[M+H]^+$, 0,923 мин.

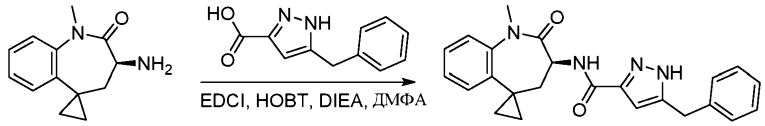
Стадия 4. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (5,4 мг, 2,0 ммоль) добавляли к раствору этил-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) и воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, значение pH раствора доводили до 3-4 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, 76%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=247,0 $[M+H]^+$, 1,288 мин.

Стадия 5. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида.

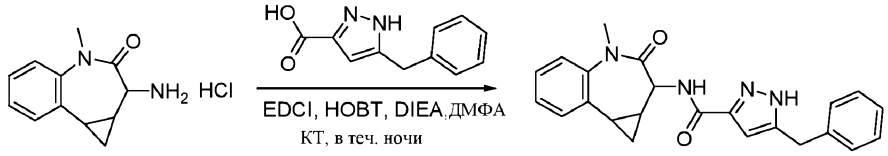
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 20% до 80% за 12 мин); детектор, УФ220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 7,49-7,18 (m, 9H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H). ЖХ-МС (метод V): m/z=421,1 $[M+H]^+$, 3,918 мин.

Пример 59. 5-бензил-N-[(3S)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,1-циклопропан]-3-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид.

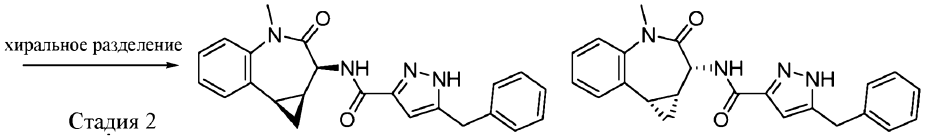


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Xbridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 50,0% ACN до 70,0% за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,35-7,18 (m, 7H), 6,34 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,51 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=401,2 $[M+H]^+$, 1,994 мин.

Примеры 60A и 60B. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (60A) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (60B).



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; 254/220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод I): m/z=387,2 $[M+H]^+$, 1,405 мин.

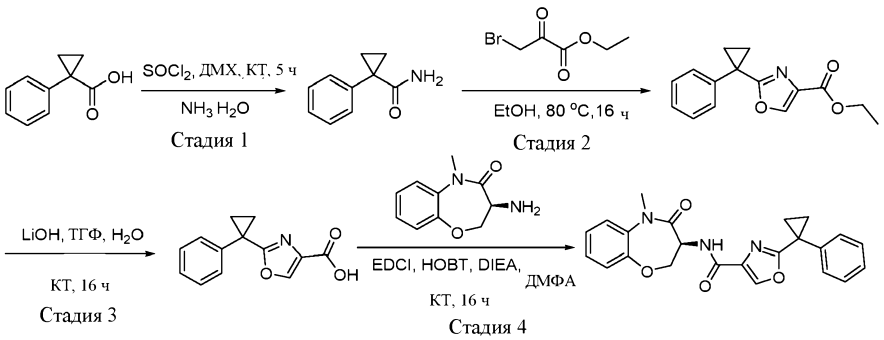
Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

5-Бензил-N-{7-метил-6-оксо-7-азатрицикло[6,4.0,0^{2,4}]додека-1(8),9,11-триен-5-ил}-1H-пиразол-3-карбоксамид (30 мг, 0,077 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2,0 см ×25 см (5 мкм); подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 30 мин; 254/220 нм; RT 1: 10,478 мин; RT 2: 13,826 мин, с получением титульных соединений:

пример 60A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,41-7,08 (m, 9H), 6,57 (s, 1H), 4,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,92 (m, 2H), 1,16-0,88 (m, 2H). ЖХ-МС (метод J): m/z=387,2 $[M+H]^+$, 2,043 мин.

пример 60B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,39-7,05 (m, 9H), 6,53 (s, 1H), 4,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,18-1,92 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 1H), 1,02-0,89 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=387,2 $[M+H]^+$, 1,409 мин.

Пример 61. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-2-(1-фенилциклопропил)оксазол-4-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-фенилциклопропанкарбоксамида.

К перемешиваемому раствору 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (1,62 г, 10,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (6 г, 50,0 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, и реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Затем осадок по каплям добавляли к гидроксиду аммония (28%, 50 мл) при 0°C. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,50 г, 93%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=162,1 $[M+H]^+$, 0,725 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-(1-фенилциклопропил)оксазол-4-карбоксилата.

Смесь этил-3-бром-2-оксопропаноата (970 мг, 5,0 ммоль) и 1-фенилциклопропанкарбоксамида (810 мг, 5,0 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (420 мг, 33%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=258,1 $[M+H]^+$, 1,527 мин.

Стадия 3. Получение 2-(1-фенилциклопропил)оксазол-4-карбоновой кислоты.

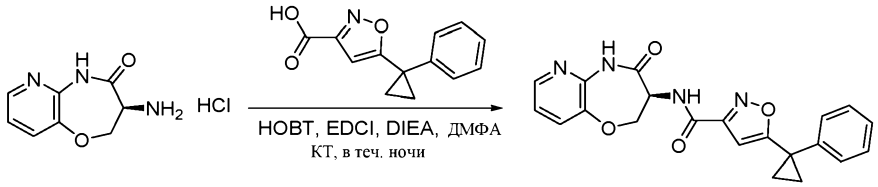
Гидроксид лития (5,4 мг, 2,02 ммоль) добавляли к смеси этил-2-(1-фенилциклопропил) оксазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, значение pH раствора доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1e., 5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (67 мг, 76%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=230,1 $[M+H]^+$, 1,291 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-2-(1-фенилциклопропил)оксазол-4-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 20% до 80% за 12 мин); Детектор, УФ220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,8

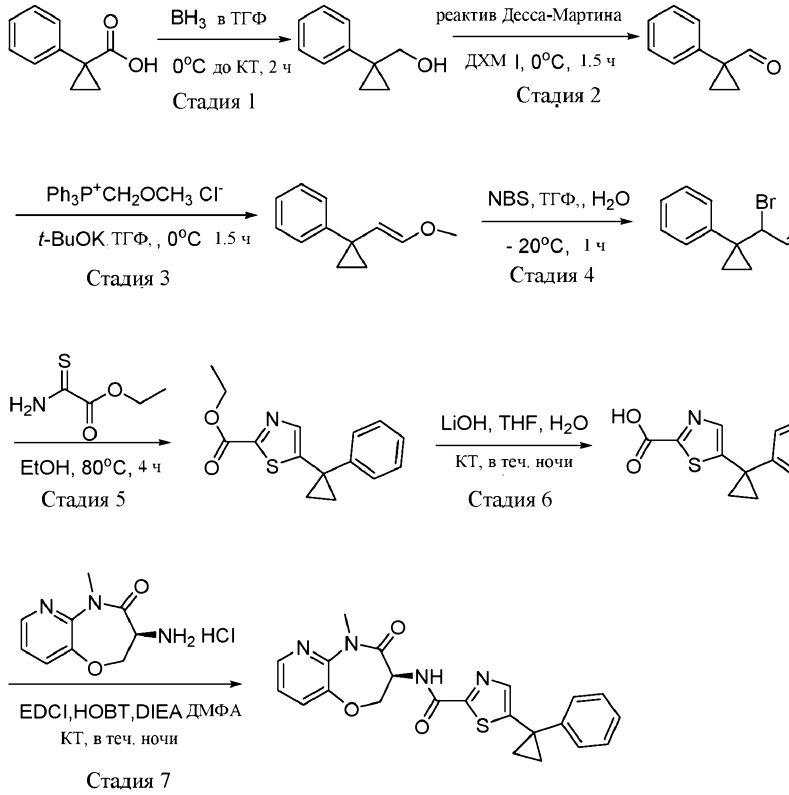
Гц, 1H), 7,49-7,19 (m, 9H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=404,2 $[M+H]^+$, 2,148 мин.

Пример 62. (S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Select CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 70% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,17 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 6,41(s, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 4H). ЖХ-МС (метод D): m/z=391,1 $[M+H]^+$, 1,981 мин.

Пример 63. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (1-фенилциклопропил)метанола.

Раствор боргидрида в тетрагидрофуране (1 М, 60 мл, 60 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (6,5 г, 40 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (5,5 г, 93%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=131,2 $[M-H_2O+H]^+$, 1,125 мин.

Стадия 2. Получение 1-фенилциклопропанкарбальдегида.

Реактив Десса-Мартина (35,6 г, 84 ммоль) добавляли к раствору (1-фенилциклопропил)метанола (5,4 г, 42 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (4,4 г, 72%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=147,2 $[M+H]^+$, 1,215 мин.

Стадия 3. Получение (E)-(1-(2-метоксивинил)циклопропил)бензола.

К раствору хлорида метоксиметил)трифенилфосфония (22,4 г, 65 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор 2-метилпропан-2-олата калия в тетрагидрофуране (1 М, 65 мл, 65 ммоль) при 0°С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч с последующим добавлением 1-фенилциклопропанкарбальдегида (4,2 г, 29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (20 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Получение 2-бром-2-(1-фенилциклопропил)ацеталъдегида.

К раствору (E)-(1-(2-метоксивинил)циклопропил)бензола (3,8 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (2 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,3 г, 24 ммоль) при -20°С. Указанный раствор перемешивали при -20°С в течение 1 ч и концентрировали с получением титульного соединения (8 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)тиазол-2-карбоксилата.

К раствору 2-бром-2-(1-фенилциклопропил)ацетальдегида (2 г, 8 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли этил-2-амино-2-тиоксоацетат (1,1 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 4 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (310 мг, 14%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=274,0 $[M+H]^+$, 1,034 мин.

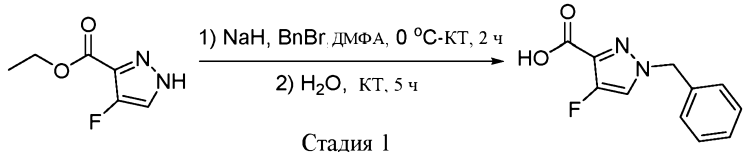
Стадия 6. Получение 5-(1-фенилциклопропил)тиазол-2-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (52,8 мг, 2,2 ммоль) добавляли к раствору этил-5-(1-фенилциклопропил)тиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали под пониженным давлением и разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь доводили до pH=5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (49 мг, 56%) в виде желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=246,1 $[M+H]^+$, 1,200 мин.

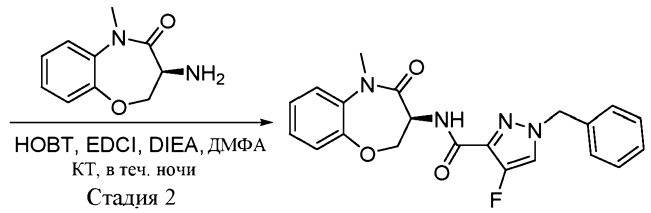
Стадия 7. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)тиазол-2-карбоксамид.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 45% до 65% за 7 мин); Детектор, УФ220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 4,88-4,71 (m, 2H), 4,52 (dd, J=9,1, 6,7 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,47 (s, 4H). ЖХ-МС (метод T): m/z=421,3 $[M+H]^+$, 1,729 мин.

Пример 64. (S)-1-Бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-бензил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

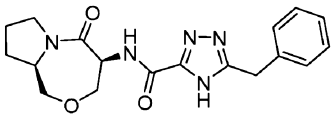
Гидрид натрия (60%, 1 г, 25 ммоль) добавляли к раствору этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,2 г, 7,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0°С. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре с последующим добавлением бензилбромида (1,36 г, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По каплям добавляли воду (20 мл). Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Значение pH раствора доводили до 7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл). Полу-

ченный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Затем осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 7 мин; 254 нм, с получением титульного соединения (370 мг, 22%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=221,1 $[M+H]^+$, 1,206 мин.

Стадия 2. Получение (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5тетрагидробензо[b][1,4] оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19 ×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; Детектор, УФ220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,66 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H),7,39-7,21 (m, 6H), 5,26 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС (метод J): m/z=395,2 $[M+H]^+$, 1,474 мин.

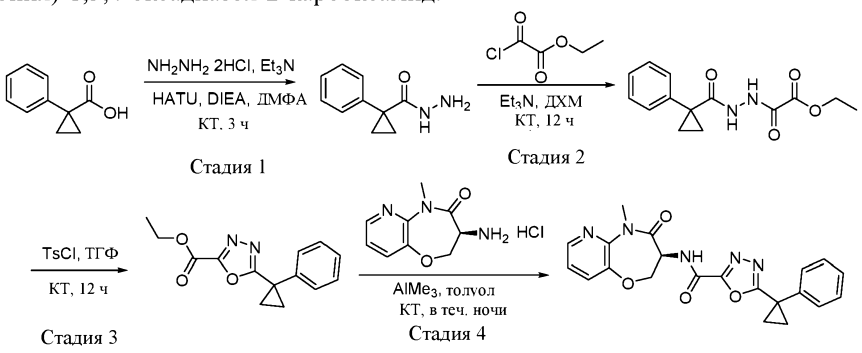
Пример 65. N-[(4S,9aR)-5-оксо-октагидропирроло[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил]-5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Титульное соединение получали из N-Boc-D-пролинола при помощи методики, описанной в примере 27.

Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на KP-NH-модифицированном силикагеле (CH_2Cl_2-MeOH, от 97:3 до 90:10) с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 5H), 4,90 (ddd, J=9,3, 6,3, 2,8 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,17 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (q, J=8,8 Гц, 1H), 3,98 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,24 (dd, J=12,8, 9,3 Гц, 1H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод A): m/z=356,4 $[M+H]^+$, 0,71 мин.

Пример 66. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-фенилциклопропанкарбогидразида.

Триэтиламин (93,5 г, 925,5 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси дигидрохлорида гидразина (32,1 г, 308,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (300 мл). Полученную смесь добавляли к смеси 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (10,0 г, 61,7 ммоль), гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (28,2 г, 74,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (23,9 г, 185,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (6 г, 55,2%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=177,0 $[M+H]^+$, 1,139 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-оксо-2-(2-(1-фенилциклопропанкарбонил)гидразинил)ацетата.

Этил-2-хлор-2-оксоацетат (1,56 г, 11,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору карбогидразида 1-фенилциклопропана (2,00 г, 11,4 ммоль) и триэтиламина (3,44 г, 34,1 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (3 г, 96,7%) в виде желто-

го масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=277,0 $[M+H]^+$, 0,676 мин.

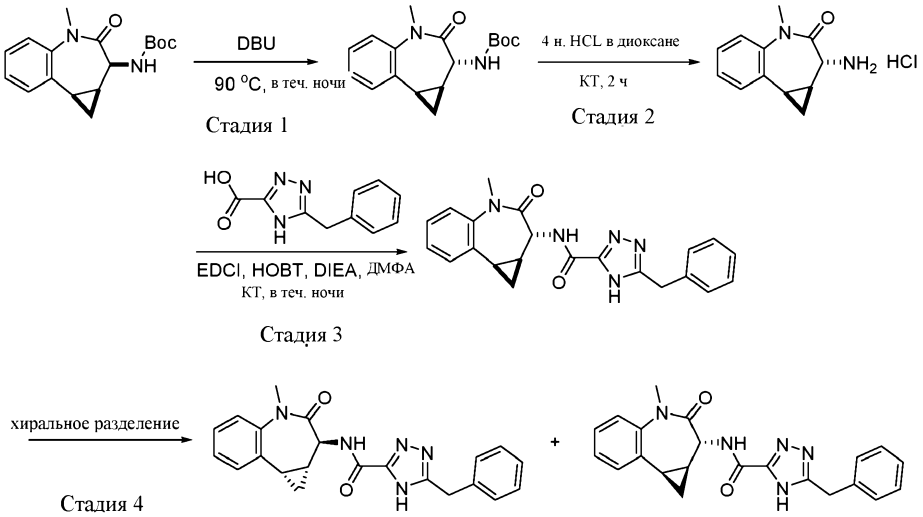
Стадия 3. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата.

Тозилхлорид (0,80 г, 3,62 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-оксо-2-(2-(1-фенилциклопропанкарбонил)гидразинил)ацетата (1,0 г, 3,62 ммоль) и триэтиламина (1,1 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3× 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (0,80 г, 85,6%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=259,0 $[M+H]^+$, 1,457 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), ACN (от 40% ACN до 70% B за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 6H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 2H). ЖХ-МС (метод T): m/z=406,3 $[M+H]^+$, 2,463 мин.

Пример 67A и 67B. 5-Бензил-N-((1aR,2S,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (67A) и 5-бензил-N-((1aS,2R,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (67B).



Стадия 1. Получение трет-бутил-(транс-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b] циклопропа[d]азепин-2-ил)карбамата.

Раствор трет-бутил-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,33 ммоль) в 1,8-диазабицикло[5,4.0]ундец-7-ене перемешивали при 90°C в течение ночи. Указанный раствор очищали при помощи ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/8) с получением титульного соединения (60 мг, 60%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=325,0 $[M+Na]^+$, 0,930 мин.

Стадия 2. Получение гидрохлорида транс-2-амино-4-метил-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

К раствору трет-бутил-(транс-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)карбамата (60 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (40 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод S): m/z=203,3 $[M+H]^+$, 0,592 мин.

Стадия 3. Получение транс-5-бензил-N-(4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b] циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; 254/220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод J): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,305 мин.

Стадия 7. Получение 5-бензил-N-((1aR,2S,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]цикло-

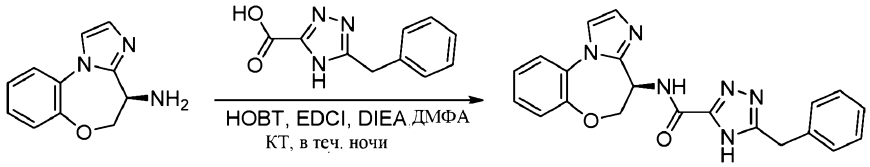
пропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 5-бензил-N-((1aS,2R,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Энантиомеры транс-5-бензил-N-(4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (25 мг, 0,065 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 22 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1: 11,72 мин; RT 2: 18,02 мин, с получением титульных соединений.

Пример 67A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,19 (m, 9H), 4,23-4,13 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,79-0,65 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,806 мин.

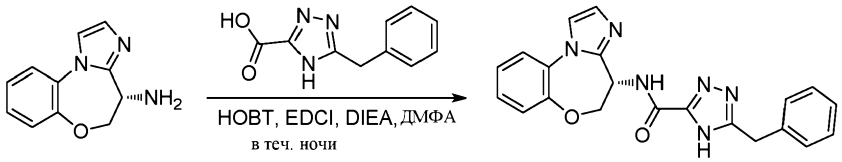
Пример 67B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,19 (m, 9H), 4,23-4,13 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,79-0,65 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,812 мин.

Пример 68A. (R)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



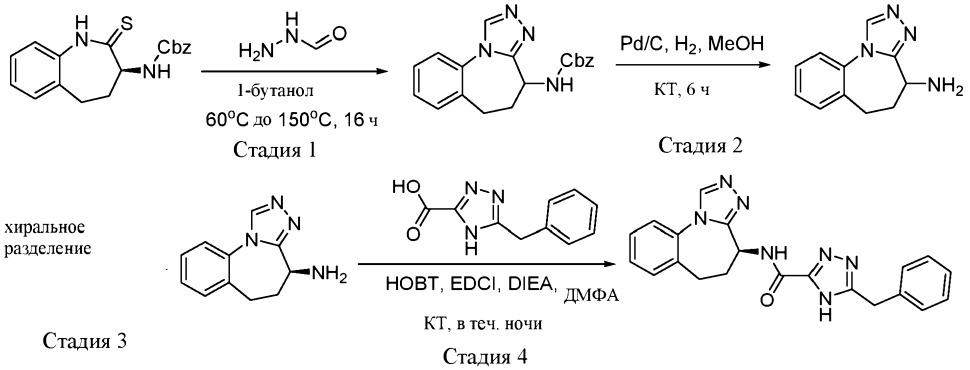
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19 ×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,42 (s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,43-7,25 (m, 8H), 7,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,40-5,29 (m, 1H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=387,1 $[M+H]^+$, 1,322 мин.

Пример 68B. (S)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,39 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,41-7,22 (m, 8H), 7,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=387,1 $[M+H]^+$, 1,325 мин.

Пример 69A и 69B. (S)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (69A) и (R)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (69B).



Стадия 1. Получение бензил-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил) карбамата.

Формилгидразин (0,54 г, 9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-бензил-(2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-илкарбамата (1,00 г, 3 ммоль) в 1-бутаноле (15 мл). После перемешивания при 60°C в течение 1 ч и при 150°C в течение 15 ч, реакционную смесь концентрировали под

высоким вакуумом, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (0,64 г, 63%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=335,1 $[M+H]^+$, 0,746 мин.

Стадия 2. Получение 5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амина.

Бензил-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)карбамат (0,63 г, 1,9 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,2 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (0,36 г, 95%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=201,1 $[M+H]^+$, 0,848 мин.

Стадия 3. Получение (S)-5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амина и (R)-5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амина.

Энантиомеры 5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амина (0,36 г, 1,8 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 60% B до 60% B за 23 мин; 220/254 нм; RT 1: 12,04 мин; RT 2: 20,81 мин, с получением титульных соединений.

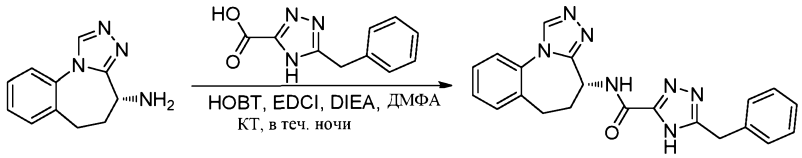
(S)-5,6-Дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амин (первый элюирующий изомер): 110 мг (62%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=201,1 $[M+H]^+$, 0,848 мин.

(R)-5,6-Дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-амин (второй элюирующий изомер): 110 мг (62%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=201,1 $[M+H]^+$, 0,848 мин.

Стадия 4. Получение (S)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

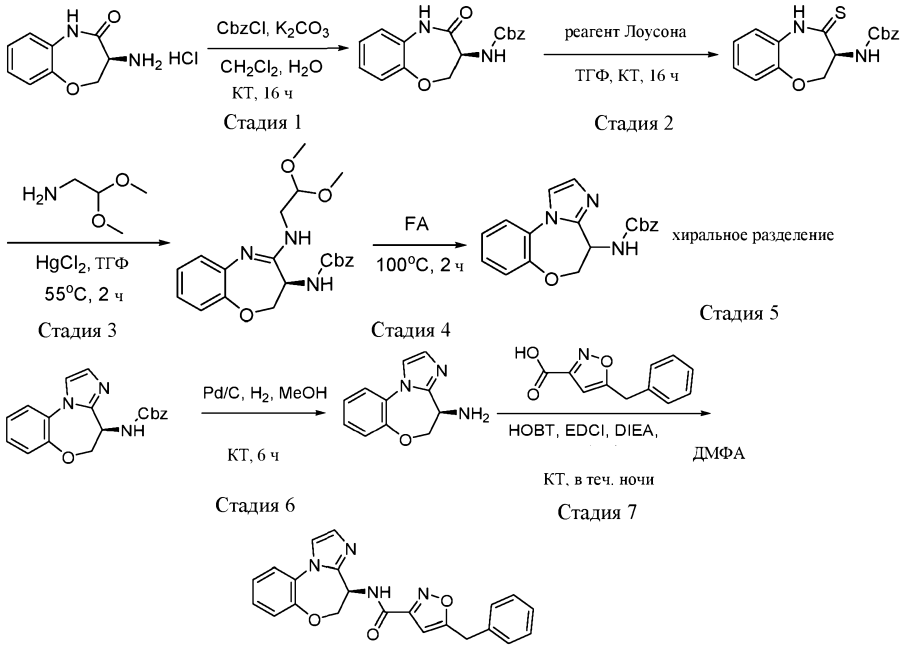
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм ×250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 40% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,39 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,38-7,23 (m, 5H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=386,2 $[M+H]^+$, 1,489 мин.

Пример 69B. (R)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 40% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,39 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,37-7,22 (m, 5H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=386,2 $[M+H]^+$, 1,486 мин.

Пример 70A. (R)-5-бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (S)-бензил-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил) карбамата

Раствор карбоната калия (4,8 г, 35 ммоль) в воде (9 мл) добавляли к раствору гидрохлорида (S)-3-амино-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она (1,5 г, 7 ммоль) в дихлорметане (70 мл) и затем добавляли бензилхлорформиат (1,8 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (1,44 г, 66%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=313,1 $[M+H]^+$, 1,365 мин.

Стадия 2. Получение (S)-бензил-4-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Реагент Лоусона (2,43 г, 6 ммоль) добавляли к раствору (S)-бензил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (1,9 г, 6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч при комнатной температуре. Осадок удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (1,85 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=351,0 $[M+Na]^+$, 0,946 мин.

Стадия 3. Получение (R)-бензил-4-(2,2-диметоксиэтиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-оксазепин-3-илкарбамата.

2,2-Диметоксиэтанамин (2,37 г, 22,6 ммоль) добавляли к раствору (S)-бензил-4-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (1,85 г, 5,65 ммоль) и дихлорида ртути (2,0 г, 7,35 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Осадок разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (2,20 г, 98%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=400,2 $[M+H]^+$, 1,157 мин.

Стадия 4. Получение бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамата.

Раствор (R)-бензил-4-(2,2-диметоксиэтиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-оксазепин-3-илкарбамата (2,2 г, 5,5 ммоль) в муравьиной кислоте (15 мл, 96%) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Черное осадочное вещество удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок разбавляли водой (50 мл), подщелачивали водным гидроксидом натрия (1н., 30 мл) до pH=6 и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (0,45 г, 24%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=336,0 $[M+H]^+$, 0,655 мин.

Стадия 5. Получение (S)-бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамата (первый элюирующий изомер) и (R)-бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-

ил)карбамата (второй элюирующий изомер).

Энантиомеры бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамата (450 мг, 1,35 ммоль) разделяли при помощи СЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK-IC-SFC, 5 см ×25 см (5 мкм); подвижная фаза A: CO_2 50%, подвижная фаза B: MeOH: 50%; скорость потока: 150 мл/мин; 220 нм; RT 1: 5,65 мин; RT 2: 6,91 мин, с получением титульных соединений:

(S)-бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамат: (250 мг, 56%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=336,0 $[M+H]^+$, 0,655 мин;

(R)-бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамат (второй элюирующий изомер): (200 мг, 45%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=336,0 $[M+H]^+$, 0,655 мин.

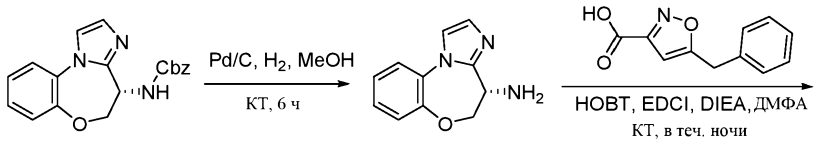
Стадия 6. Получение (R)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-амина.

(R)-Бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамат (0,25 г, 0,75 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,5 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (0,14 г, 93%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=202,1 $[M+H]^+$, 0,758 мин.

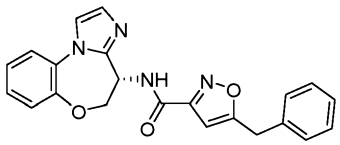
Стадия 7. Получение (R)-5-бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 8H), 7,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,24 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=387,1 $[M+H]^+$, 1,579 мин.

Пример 70B. (S)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



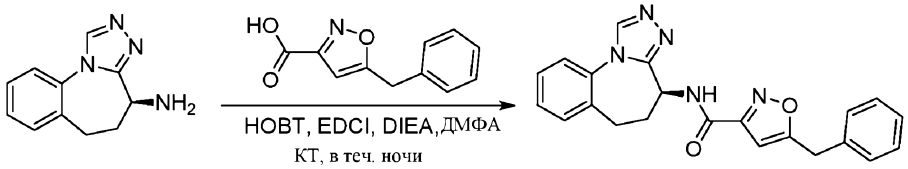
Стадия 1. Получение (S)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-амина.

(S)-Бензил-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)карбамат (0,2 г, 0,6 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,2 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (0,11 г, 92%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=202,1 $[M+H]^+$, 0,758 мин.

Стадия 2. Получение (S)-5-бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил) изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 45% B до 57% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 8H), 7,07 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,24 (s, 2H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=387,1 $[M+H]^+$, 2,491 мин.

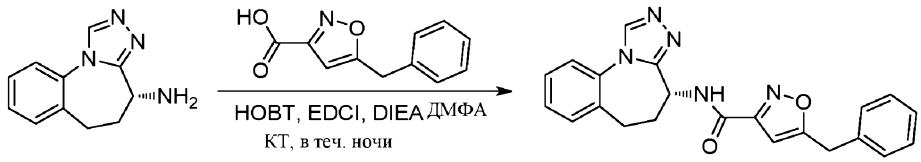
Пример 71A. (S)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при по-

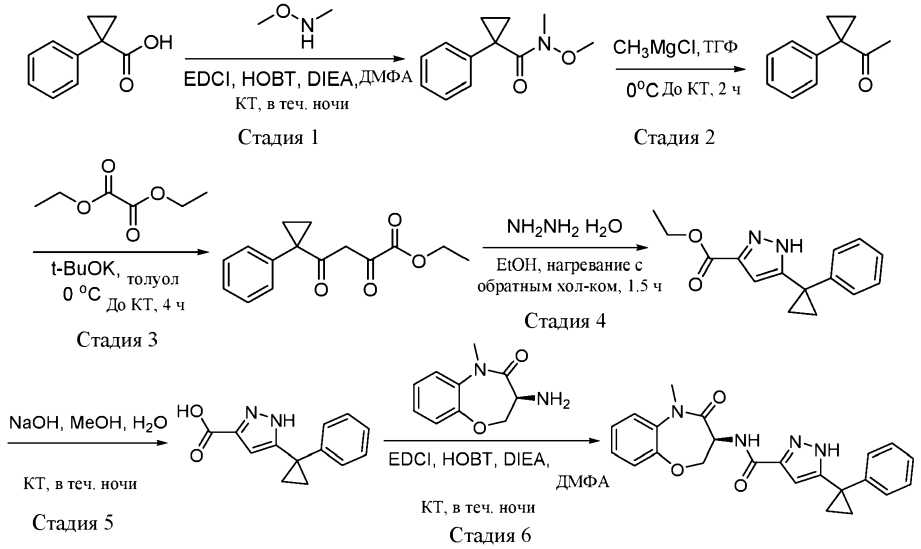
мощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 58% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=386,2 $[M+H]^+$, 1,805 мин.

Пример 71B. (R)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=386,2 $[M+H]^+$, 1,809 мин.

Пример 72. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение N-метокси-N-метил-1-фенилциклопропанкарбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (47,2 г, 219,6 ммоль) добавляли к смеси 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (10,0 г, 61,7 ммоль), гидрохлорида O,N-диметилгидроксиламина (6,5 г, 67,8 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (14,2 г, 73,9 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (10,0 г, 73,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (60 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (11,2 г, 89,6%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (Метод K): m/z=206,0 $[M+H]^+$, 1,489 мин.

Стадия 2. Получение 1-(1-фенилциклопропил)этанона.

К раствору бромида метилмагния (3 M, 14 мл, 42 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли раствор N-метокси-N-метил-1-фенилциклопропанкарбоксамида (11,2 г, 24,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали при помощи сульфата натрия и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (7,4 г, 85%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=161,0 $[M+H]^+$, 0,889 мин.

Стадия 3. Получение этил-2,4-диоксо-4-(1-фенилциклопропил)бутаноата.

К смеси 1-(1-фенилциклопропил)этанона (1,92 г, 12 ммоль) и диэтилоксолата (2,1 г, 14,4 ммоль) в

толуоле (8 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (1,7 г, 15,6 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь нейтрализовали до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н.) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (1,95 г, 61%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=261,2 $[M+H]^+$, 1,076 мин.

Стадия 4. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксилата.

К раствору этил-2,4-диоксо-4-(1-фенилциклопропил)бутаноата (800 мг, 3,0 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли гидразингидрат (80% водный раствор, 200 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (550 мг, 70%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод K): m/z=256,7 $[M+H]^+$, 1,640 мин.

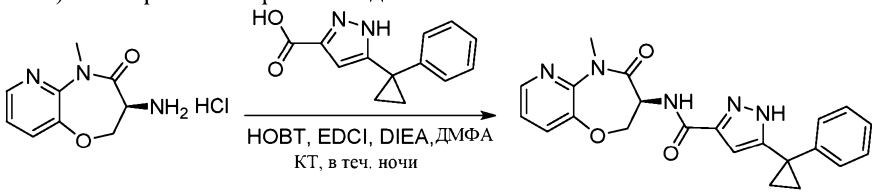
Стадия 5. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

К раствору этил-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (470 мг, 1,8 ммоль) в метаноле (4,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли гидроксид натрия (432 мг, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (20 мл) и доводили до pH=5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н.) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (280 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод K): m/z=228,7 $[M+H]^+$, 1,434 мин.

Стадия 6. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

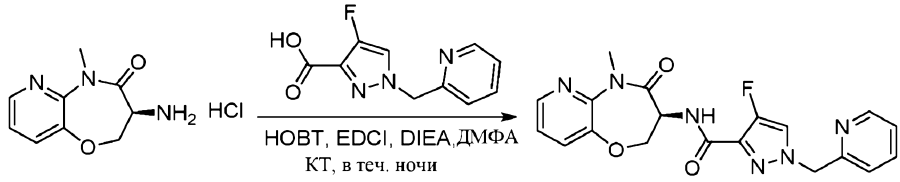
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), ACN (от 40% ACN до 65% B за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) 13,16 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,38-7,17 (m, 8H), 6,34 (s, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,60-4,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 4H). ЖХ-МС (метод O): m/z=403,05 $[M+H]^+$, 1,511 мин.

Пример 73. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 8,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 6,54-6,35 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,34-1,30 (m, 4H). ЖХ-МС (метод D): m/z=404,2 $[M+H]^+$, 1,872 мин.

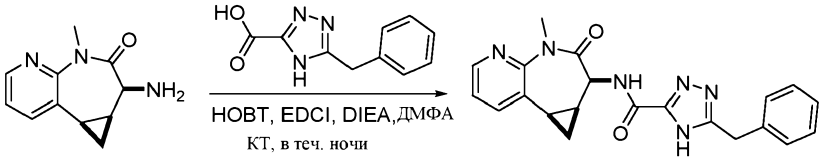
Пример 74. (S)-4-Фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



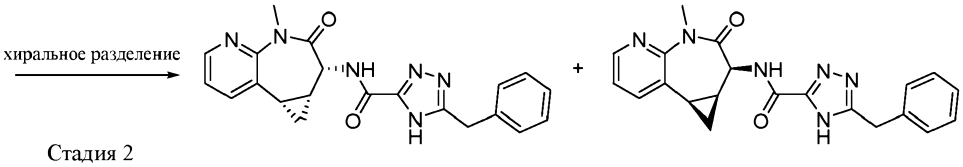
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 57% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,47 (s,

2H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=397,1 $[M+H]^+$, 2,159 мин.

Пример 75A и 75B. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (75A) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (75B).



Стадия 1

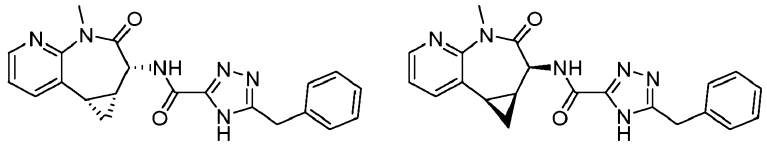


Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 20 до 80% за 12 мин); Детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения (55 мг, 44,3%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 1,111 мин.

Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

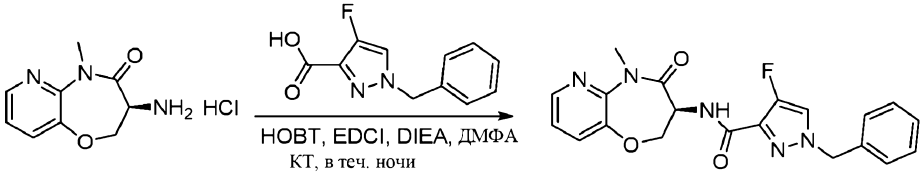


Энантиомеры 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (55 мг, 0,14 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 19 мл/мин; градиент: от 35% B до 35% B за 18,5 мин; УФ 220 & 254 нм; RT 1: 13,00 мин; RT 2: 15,67 мин, с получением титульных соединений:

пример 75B (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 4,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 1,651 мин;

пример 75A (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,38-7,23 (m, 6H), 4,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,10-1,04 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 1,656 мин.

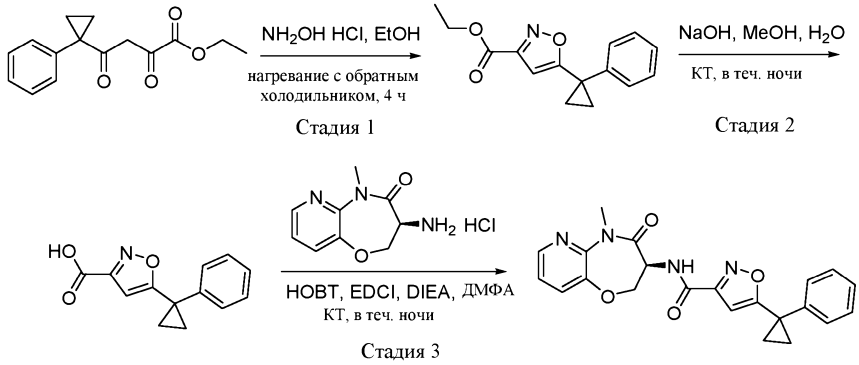
Пример 76. (S)-1-Бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 32% B до 54% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (dd, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H),

3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=396,1 $[M+H]^+$, 1,893 мин.

Пример 77. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксилата.

К смеси этил-2,4-диоксо-4-(1-фенилциклопропил)бутаноата (970 мг, 3,7 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (255 мг, 3,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. После концентрации под пониженным давлением, осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (260 мг, 27%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (Метод K): m/z=258,1 $[M]^+$, 1,603 мин.

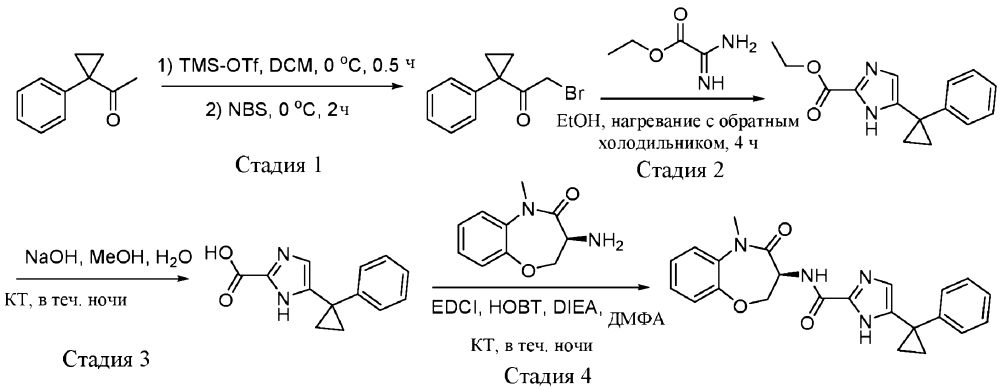
Стадия 2. Получение 5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты.

К раствору этил-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид натрия (93 мг, 2,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и разбавляли водой (10 мл). Реакционную смесь доводили до pH=5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=229,9 $[M+H]^+$, 0,840 мин.

Стадия 3. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 75% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=405,1 $[M+H]^+$, 2,134 мин.

Пример 78. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 2-бром-1-(1-фенилциклопропил)этстона.

К раствору 1-(1-фенилциклопропил)этанона (4,0 г, 25,0 ммоль) и триэтиламина (5,0 г, 50 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (5,55 г, 25,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч по порциям добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (4,9 г, 27,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч, гасили 100 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи

колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (3,4 г, 57%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=238,8 $[M+H]^+$, 0,971 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.

Раствор 2-бром-1-(1-фенилциклопропил)этанона (3,4 г, 14,2 ммоль), этил-2-амино-2-иминоацетата (1,65 г, 14,2 ммоль) и триэтиламина (4,3 г, 42,6 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После концентрации под пониженным давлением полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (520 мг, 14%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=257,0 $[M+H]^+$, 1,000 мин.

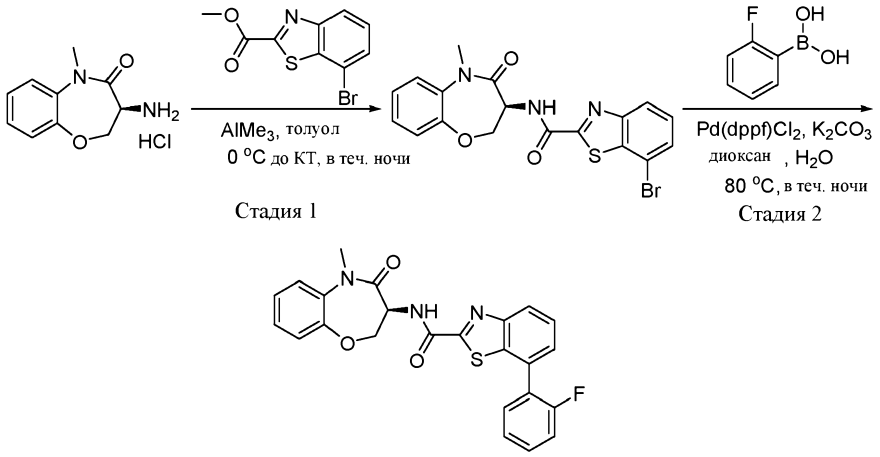
Стадия 3. Получение 5-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты.

К раствору этил-5-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (300 мг, 1,2 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид натрия (288 мг, 7,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанный раствор доводили до pH=5 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (130 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=229,1 $[M+H]^+$, 0,906 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), ACN (от 40% ACN до 70% B за 7 мин); детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,11-12,79 (m, 1H), 8,32-8,17 (m, 1H), 7,51 (dd, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,37-7,16 (m, 8H), 6,85-6,44 (m, 1H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 2H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=403,3 $[M+H]^+$, 1,533 мин.

Пример 79. (S)-7-(2-фторфенил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (S)-7-бром-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-карбоксамида.

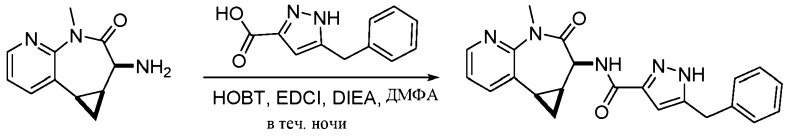
При помощи методики, описанной в примере 54, получали титульное соединение (370 мг) в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (метод S): m/z=432,2 $[M+H]^+$, 1,102 мин.

Стадия 2. Получение 7-(2-фторфенил)-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4] оксазепин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-карбоксамида.

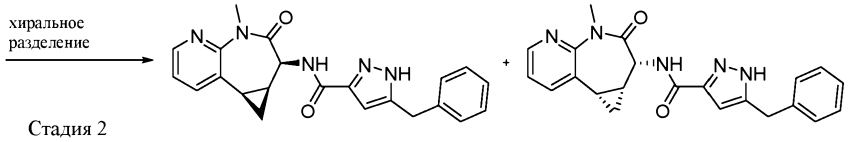
[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (29 мг, 0.04 ммоль) добавляли к смеси (S)-7-бром-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-карбоксамида (170 мг, 0,39 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (85 мг, 0,59 ммоль) и карбоната калия (109 мг, 0,79 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 3% B до 38% B за 7 мин; 254 & 220 нм; Rt: 6,33 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,31-9,29 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,29-8,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 5H), 4,89-4,72 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=448,3 $[M+H]^+$, 1,884 мин.

Пример 80A и 80B. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (80A) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-

оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (80B).



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод D): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,757 мин.

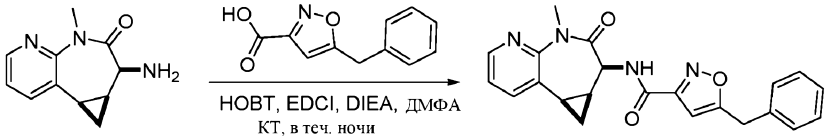
Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидро циклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (60 мг, 0,16 ммоль) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 60% B до 60% B за 16,5 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1: 8,27 мин; RT 2: 13,00 мин, с получением титульных соединений:

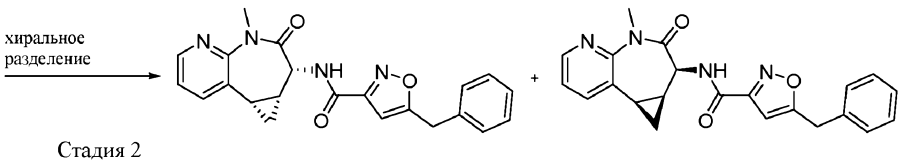
пример 80A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,38 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,757 мин.

пример 80B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,38 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,2 $[M+H]^+$, 1,757 мин.

Пример 81A и 81B. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид (81A) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид (81B).



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод D): m/z=389,1 $[M+H]^+$, 2,036 мин.

Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 5-бензил-N-

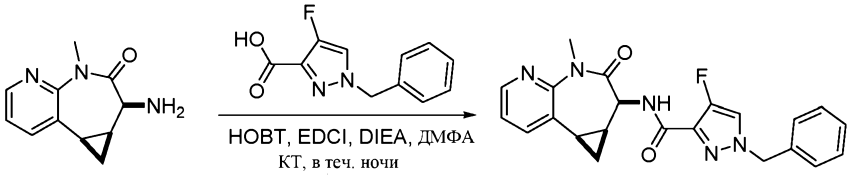
((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида (60 мг, 0,15 ммоль) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 18 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 17 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1:12,098 мин; RT 2: 14,358 мин, с получением титульных соединений:

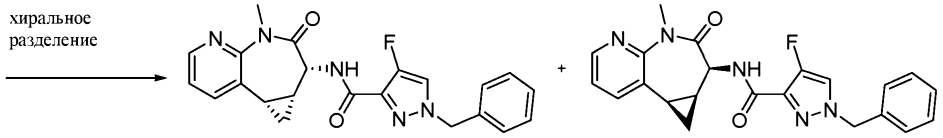
пример 81B (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,40 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 4,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,25-1,06 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,1 $[M+H]^+$, 2,036 мин;

пример 81A (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,40 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 4,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,22-1,06 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,1 $[M+H]^+$, 2,027 мин.

Пример 82A и 82B. 1-Бензил-4-фтор-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (82A) и 1-бензил-4-фтор-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (82B).



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-бензил-4-фтор-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения (58 мг, 50%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод V): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 2,852 мин.

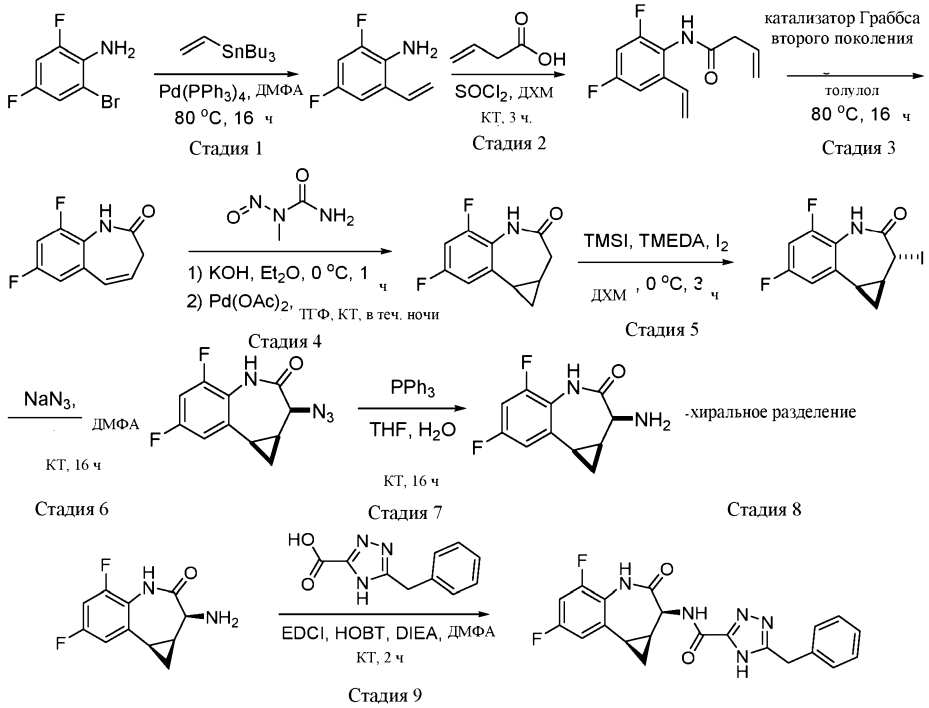
Стадия 2. Получение 1-бензил-4-фтор-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и 1-бензил-4-фтор-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 1-бензил-4-фтор-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (58 мг, 0,15 ммоль) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 18 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 23 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1: 10,936 мин; RT 2: 16,976 мин, с получением титульных соединений:

пример 82B (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,00 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,28 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,46 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 2,852 мин;

пример 82A (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,38 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,44-7,27 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 1,932 мин.

Пример 83A. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 2,4-дифтор-6-винилбензепамина.

К раствору 2-бром-4,6-дифторанилин (10,0 г, 48,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли трибутил(этенил)станнан (18,0 г, 56,7 ммоль) и тетракис(трифенилфосфина)палладий (2,2 г, 1,90 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3/17) с получением титульного соединения (6,0 г, 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=156,0 $[M+H]^+$, 1,216 мин.

Стадия 2. Получение N-(2,4-дифтор-6-винилфенил)бут-3-енамида.

Тионилхлорид (9,3 г, 46,46 ммоль) по каплям добавляли к раствору бут-3-еновой кислоты (4,0 г, 46,46 ммоль) в дихлорметане (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, полученную смесь добавляли к раствору триэтиламина (11,8 г, 116,6 ммоль) и 2-этенил-4,6-дифторанилина (6,0 г, 38,67 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3/17) с получением титульного соединения (5,7 г, 66%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=224,0 $[M+H]^+$, 1,145 мин.

Стадия 3. Получение (Z)-7,9-дифтор-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

Трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлор(фенилметилиден)рутения (3,4 г, 4,0 ммоль) добавляли к раствору N-(5-этенил-2,4-дифторфенил)бут-3-енамида (4,4 г, 19,9 ммоль) в толуоле (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (2,8 г, 69%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=196,0 $[M+H]^+$, 0,754 мин.

Стадия 4. Получение 5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

К раствору гидроксида калия (40 г, 714 ммоль) в воде (60 мл) по каплям добавляли раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (20,6 г, 199,8 ммоль) в сложном эфире (150 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (150 мл). К раствору 7,9-дифтор-2,3-дигидро-1H-1-бензазепин-2-она (2,0 г, 10,25 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) по каплям добавляли раствор диазометана (150 мл) с последующим добавлением смесь диацетата палладия (224,5 мг, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,2 г неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=210,0 $[M+H]^+$, 1,117 мин.

Стадия 5. Получение транс-5,7-дифтор-2-йод-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d] азепин-3(4H)-она.

К смеси 5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (1,2 г, 6,0 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (2,1 г, 18,0 ммоль) с последующим добавлением йодтриметилсилана (3,6 г, 18,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при 0°C добавляли йод (2,3 г, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, гасили водным раствором тиосульфата натрия (5%, 40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,32 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=336,0 $[M+H]^+$, 1,213 мин.

Стадия 6. Получение цис-2-азидо-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

Азид натрия (250 мг, 3,84 ммоль) добавляли к раствору транс-5,7-дифтор-2-йод-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (860 мг, 2,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (520 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=251,0 $[M+H]^+$, 1,176 мин.

Стадия 7. Получение цис-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b] циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

Трифенилфосфин (629 мг, 2,40 ммоль) добавляли к раствору цис-2-азидо-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (400 мг, 1,60 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/ дихлорметан, 3/97) с получением титульного соединения (310 мг, 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=225,0 [M+H]+, 0,776 мин.

Стадия 8. Получение (1aR,2R,8bS)-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (первый элюирующий изомер) и (1aS,2S,8bR)-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (второй элюирующий изомер).

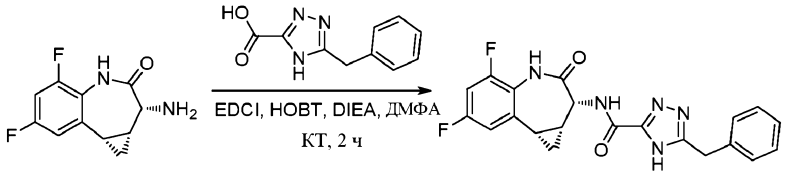
Рацемат цис-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (310 мг, 1,38 ммоль) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 28 мин; 254/220 нм; RT 1: 10,247 мин; RT 2: 20,789 мин, с получением титульных соединений:

(1aR,2R,8bS)-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-он (первый элюирующий изомер): (150 мг, 48%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=225,0 $[M+H]^+$, 0,776 мин;

(1aS,2S,8bR)-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-он (второй элюирующий изомер): (140 мг, 45%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=225,0 $[M+H]^+$, 0,776 мин.

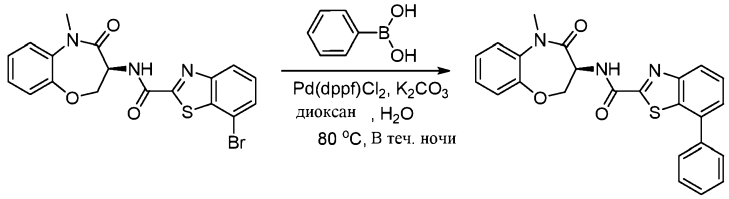
Стадия 9. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-N,N-диизопропилэтиламин (50 мг, 0,39 ммоль) добавляли к смеси (1aS,2S,8bR)-2-амино-5,7-дифтор-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (30 мг, 0,13 ммоль), 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (32 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (31 мг, 0,16 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (22 мг, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,30 (br. s, 1H), 9,96 (br. s, 1H), 8,43 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,36-7,19 (m, 7H), 4,61 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,12-1,07 (m, 1H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=410,3 $[M+H]^+$, 1,144 мин.

Пример 83B. 5-Бензил-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



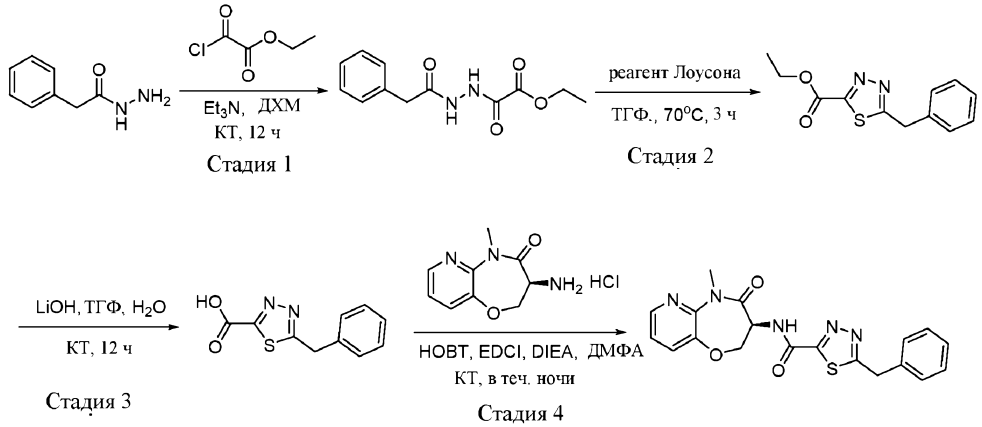
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм ×250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,41 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,35-7,19 (m, 7H), 4,61 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,12-1,07 (m, 1H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=410,30 $[M+H]^+$, 1,143 мин.

Пример 84. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-7-фенилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид.



[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг, 0,05 ммоль) добавляли к смеси (S)-7-бром-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)бензо[d]тиазол-2-карбоксамида (200 мг, 0,47 ммоль), фенилбороновой кислоты (85 мг, 0,70 ммоль) и карбоната калия (128 мг, 0,93 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 3% B до 38% B за 7 мин; 254 & 220 нм; Rt: 6,33 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,79-7,60 (m, 4H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 3H), 4,96-4,68 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=430,3 $[M+H]^+$, 1,906 мин.

Пример 85. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-2-оксо-2-(2-(2-фенилацетил)гидразинил)ацетата.

К перемешиваемому раствору 2-фенилацетогидразида (2 г, 13,3 ммоль) и триэтиламина (4,04 г, 39,9 ммоль) в дихлорметане (30 мл) по каплям добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (1,8 г, 13,4 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (1,2 г, 36%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=251,0 $[M+H]^+$, 0,944 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата.

К смеси этил-2-оксо-2-(2-(2-фенилацетил)гидразинил)ацетата (0,65 г, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране

(8 мл) добавляли реагент Лоусона (1,89 г, 4,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл). Фазы разделяли, и органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия (10%, 3×20 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (500 мг, 78%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=249,0 $[M+H]^+$, 0,991 мин.

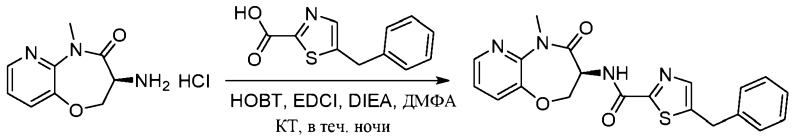
Стадия 3. Получение 5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты.

К смеси этил-5-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (500 мг, 2,01 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (97 мг, 4,04 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (10 мл), и значение pH раствора доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (250 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=221,0 $[M+H]^+$, 0,574 мин.

Стадия 4. Получение (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида.

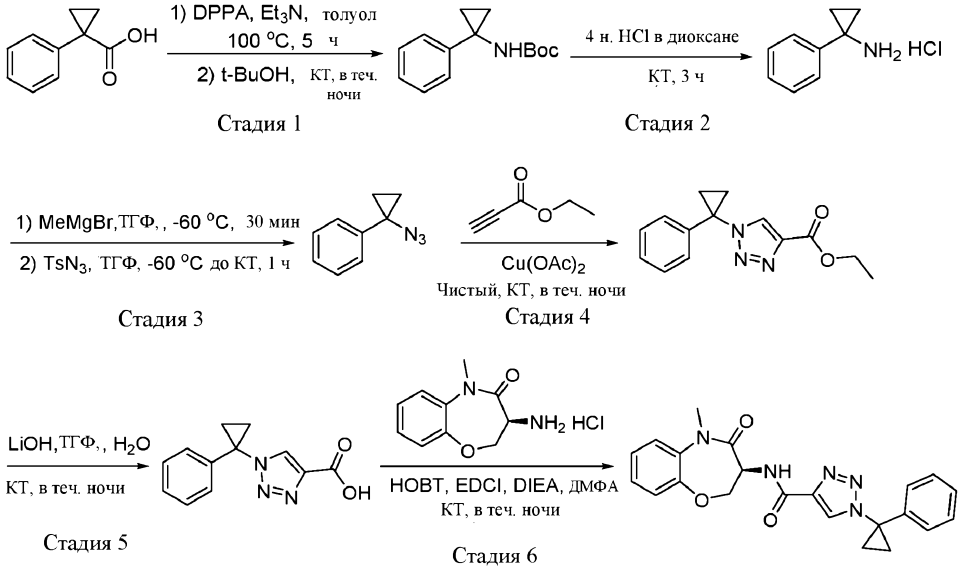
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 38% B до 70% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,46 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,26 (m, 6H), 4,91-4,75 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 3H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=396,1 $[M+H]^+$, 1,912 мин.

Пример 86. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 38% B до 70% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 4,89-4,72 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=395,1 $[M+H]^+$, 2,096 мин.

Пример 87. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(1-фенилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-1-фенилциклопропилкарбамата.

К перемешиваемой смеси 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (10,0 г, 61,7 ммоль) и дифенилфосфоразидата (17,0 г, 61,7 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли триэтиламин (18,6 г, 185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C, охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 2-метилпропан-2-ол (33,7 мг, 0,216 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (4,00 г, 28%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=234,2 $[M+H]^+$, 1,345 мин.

Стадия 2. Получение гидрохлорида 1-фенилциклопропанамина.

Трет-бутил-1-фенилциклопропилкарбамат (4,0 г, 17,2 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4н., 50 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (2,00 г, 88%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=134,2 $[M+H]^+$, 0,775 мин.

Стадия 3. Получение (1-азидоциклопропил)бензола.

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 1-фенилциклопропанамина (320 мг, 1,89 ммоль) в сложном эфире (10 мл) добавляли раствор бромида метилмагния в сложном эфире (3 М, 1,89 мл, 5,67 ммоль) при -60°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 30 мин при -60°C, добавляли азид 4-метилбензолсульфонила (745 мг, 3,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -60°C, гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (500 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 4. Получение этил-1-(1-фенилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата.

Ацетат меди (468 мг, 3,14 ммоль) добавляли к раствору (1-азидоциклопропил)бензола в этилпропиолате (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (100 мг, 12%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=258,1 $[M+H]^+$, 1,250 мин.

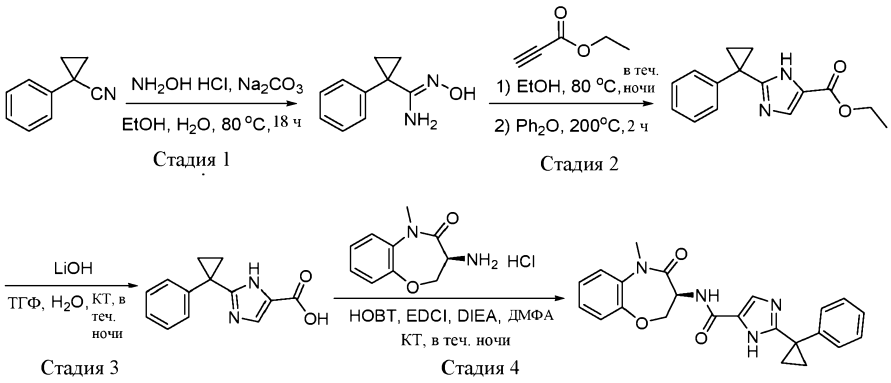
Стадия 5. Получение 1-(1-фенилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (18,7 мг, 0,78 ммоль) добавляли к раствору этил-1-(1-фенилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (5 мл). pH указанного раствора доводили до 5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 5 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (30 мг неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=230,2 $[M+H]^+$, 0,532 мин.

Стадия 6. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(1-фенилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 5H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=404,1 $[M+H]^+$, 1,992 мин.

Пример 88. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-2-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-5-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (Z)-N'-гидрокси-1-фенилциклопропанкарбоксимидамида.

Гидрохлорид гидроксиламина (1,4 г, 20,3 ммоль) добавляли к смеси 1-фенилциклопропанкарбонитрила (1,5 г, 10,5 ммоль) и карбоната натрия (2,2 г, 20,7 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (1,2 г, 68%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=176,8 $[M+H]^+$, 0,371 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-5-карбоксилата.

Раствор (Z)-N'-гидрокси-1-фенилциклопропанкарбоксимидамида (1,2 г, 6,8 ммоль) и этилпропиолата (1,0 г, 10,2 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в оксидибензоле (20 мл), и смесь перемешивали при 200°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (0,7 г, 40%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=257,0 $[M+H]^+$, 1,200 мин.

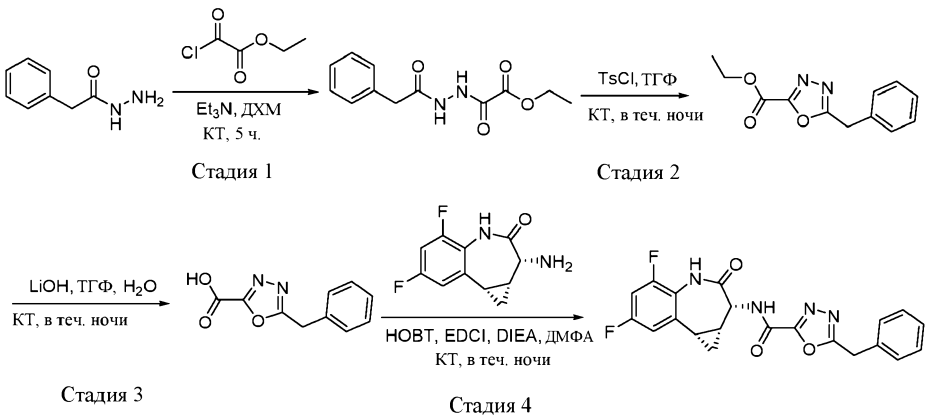
Стадия 3. Получение 2-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (288 мг, 7,2 ммоль) добавляли к раствору 2-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (130 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=229,1 $[M+H]^+$, 0,906 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-2-(1-фенилциклопропил)-1H-имидазол-5-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 8H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 2H). ЖХ-МС (метод O): m/z=403,1 $[M+H]^+$, 1,389 мин.

Пример 89A. 5-Бензил-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

Стадия 3 Стадия 4

Стадия 1. Получение этил-2-оксо-2-(2-(2-фенилацетил)гидразинил)ацетата.

Этил-2-хлор-2-оксоацетат (603 мг, 4.4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-фенилацетогидразида (660 мг, 4,4 ммоль) и триэтиламина (1,33 г, 13,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (550 мг, 50%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=251,0 $[M+H]^+$, 0,679 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата.

Тозилхлорид (840 мг, 4,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-оксо-2-(2-(2-фенилацетил)гидразинил)ацетата (666 мг, 6,6 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (500 мг, 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=233,0 $[M+H]^+$, 1,200 мин.

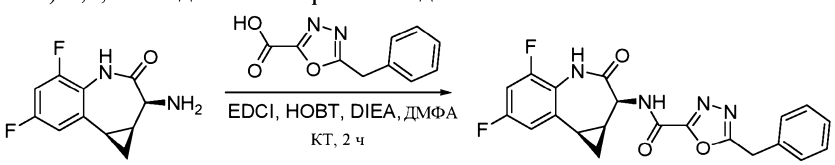
Стадия 3. Получение 5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (103 мг, 4,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (500 мг, 2,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (20 мл). Значение pH смеси доводили до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (250 мг, неочищенное) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=205,0 $[M+H]^+$, 0,058 мин.

Стадия 4. Получение 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

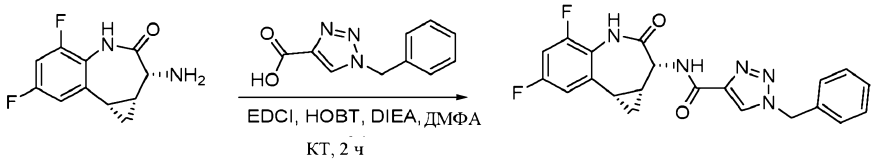
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,82 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=411,05 $[M+H]^+$, 2,915 мин.

Пример 89B. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



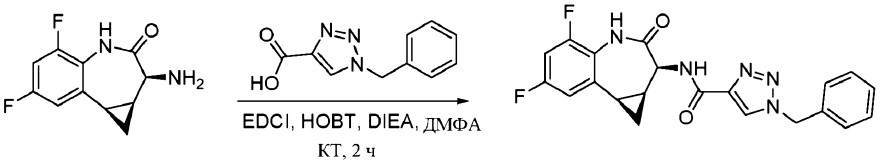
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39-7,28 (m, 5H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1 Ч), 4,81 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1 Ч). ЖХ-МС (метод Q): m/z=411,30 $[M+H]^+$, 0,965 мин.

Пример 90A. 1-Бензил-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



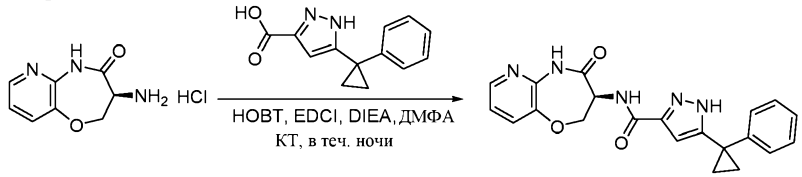
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (br. s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,63 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=410,10 $[M+H]^+$, 1,876 мин.

Пример 90B. 1-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



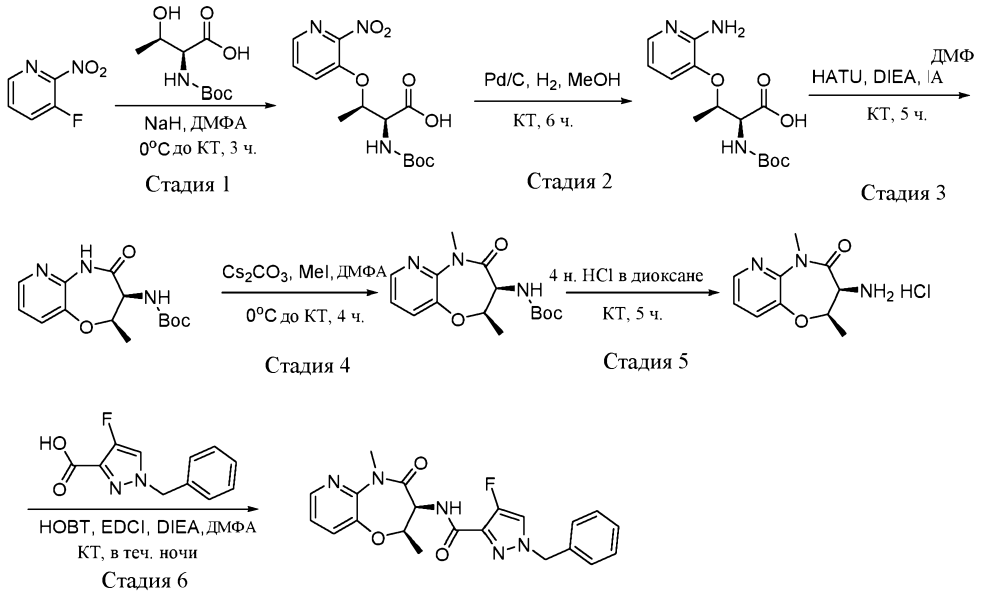
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 30,0% ACN до 60,0% за 7 мин); Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,63 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=410,15 $[M+H]^+$, 1,269 мин.

Пример 91. (S)-N-(4-Оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 &220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,15 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 4H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 1,537 мин.

Пример 92. 1-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение (2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-нитропиридин-3-илокси)-бутановая кислота.

Гидрид натрия (60%, 9,2 г, 230 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксибутановой кислоты (25 г, 115 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После добавления 3-фтор-2-нитропиридина (16,4 г, 115 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч и затем гасили добавлением хлористоводородной кислоты (3н., 20 мл). Значение pH реакционного раствора доводили до 3-4 при помощи хлористого водорода (3н., 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ацетонитрил/вода, 1/2) с получением титульного соединения (3,8 г, 10%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=286,1 $[M+H-56]^+$, 1,167 мин.

Стадия 2. Получение (2S,3R)-3-(2-аминопиридин-3-илокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-бутановой кислоты.

(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-нитропиридин-3-илокси)бутановую кислоту (3,77 г, 11 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 1,0 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (3,12 г, 91%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=312,1 $[M+H]^+$, 0,887 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

N,N-диизопропилэтиламин (1,43 г, 11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R)-3-(2-аминопиридин-3-илокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (3,0 г, 10 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронию (4,18 г, 11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (2,2 г, 78%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=294,1 $[M+H]^+$, 1,136 мин.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Йодметан (388 мг, 2,73 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (800 мг, 2,73 ммоль) и карбоната цезия (890 мг, 2,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и 3 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (670 мг, 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=308,2 $[M+H]^+$, 1,250 мин.

Стадия 5. Получение гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2,5-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-

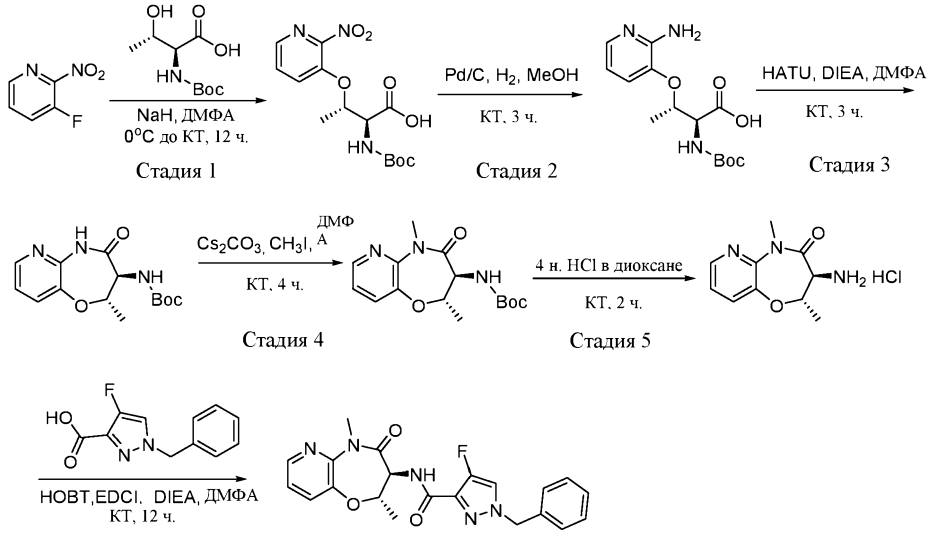
b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

Трет-бутил-(2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамат (670 мг, 2,18 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 М, 10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (460 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=207,90 $[M+H]^+$, 0,432 мин.

Стадия 6. Получение 1-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=409,9 $[M+H]^+$, 1,336 мин.

Пример 93. 1-Бензил-N-((2S,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Титульное соединение получали из (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксибутановой кислоты при помощи методики, описанной в примере 92.

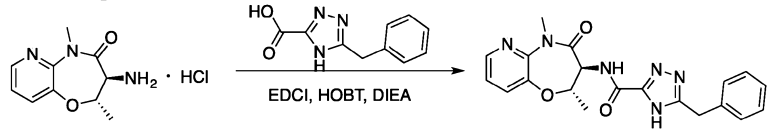
Полученный неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,27 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=410,1 $[M+H]^+$, 1,923 мин.

Пример 94. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

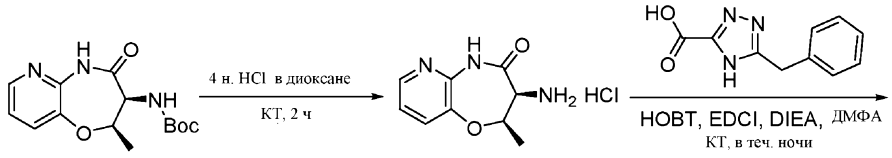
N,N-диизопропилэтиламин (95 мг, 0,73 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,24 ммоль), гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2,5-диметил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она (50 мг, 0,24 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (60 мг, 0,32 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (43 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость

потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 5% B за 4 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,46 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,23 (m, 6H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=393,1 $[M+H]^+$, 1,725 мин.

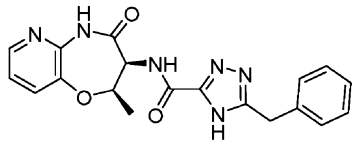
Пример 95. 5-Бензил-N-((2S,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Пример 96. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



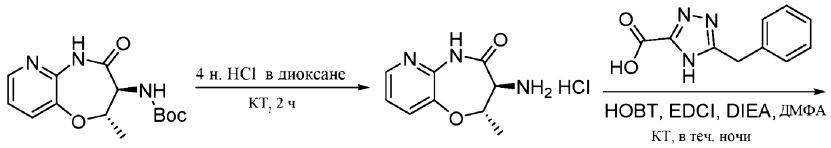
Стадия 1. Получение гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

Трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамат (100 мг, 0,34 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 M, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (100 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=194,0 $[M+H]^+$, 0,432 мин.

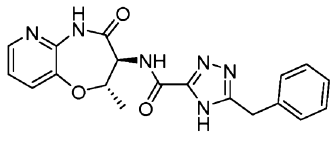
Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 35% B за 7 мин УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,41 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,19-8,08 (m, 2H), 7,62 (dd, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,37-7,20 (m, 6H), 4,98-4,86 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=379,1 $[M+H]^+$, 1,546 мин.

Пример 97. 5-Бензил-N-((2S,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



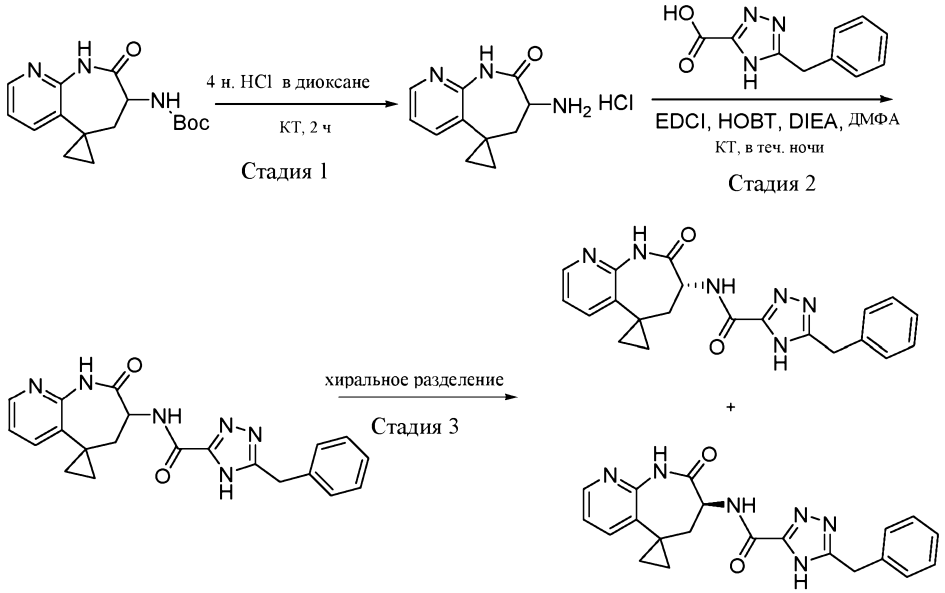
Стадия 1. Получение гидрохлорида (2S,3S)-3-амино-2-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

Карбамат трет-бутил-(2S,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ила (50 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4 M, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (35 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=194,0 $[M+H]^+$, 0,432 мин.

Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((2S,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4] оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Select CSH prep C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,36 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,39-7,17 (m, 6H), 5,11-4,90 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=378,95 $[M+H]^+$, 0,932 мин.

Пример 98A и 98B. (R)-5-Бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (98A) и (S)-5-бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (98B).



Стадия 1. Получение гидрохлорида 7'-амино-6',7'-дигидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-8'(9'H)-она.

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4н., 10 мл, 40 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)карбамата (100 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=204,1 $[M+H]^+$, 0,677 мин.

Стадия 2. Получение 5-бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; 254/220 нм, с получением титульного соединения (50 мг, 56%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод V): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 0,982 мин.

Стадия 2. Получение (R)-5-бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (S)-5-бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

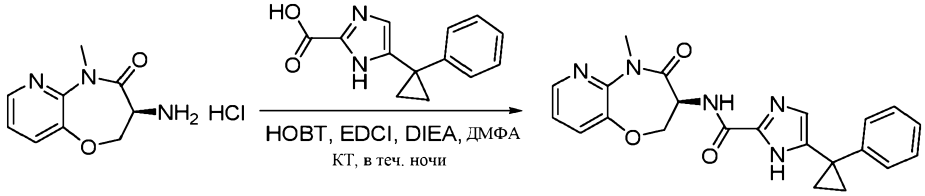
Рацемат 5-бензил-N-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,128 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан/ДХМ 4,5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 22 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1: 11,72 мин; RT 2: 18,02 мин, с получением титульных соединений:

пример 98A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,28 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,34-7,08 (m, 6H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,82-2,68 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,23-1,05 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H), 0,70-0,65 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 1,499 мин;

пример 98B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,37-8,22 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,44-7,08 (m, 6H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,73 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,23-1,05 (m, 2H), 0,86-0,79 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 1H), 0,27 (s, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=389,2 $[M+H]^+$, 1,503 мин.

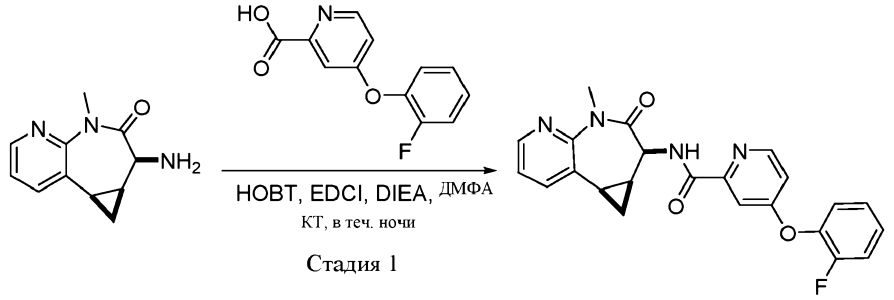
Пример 99. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-

фенилциклопропил)-1H-имидазол-2-карбоксамид.

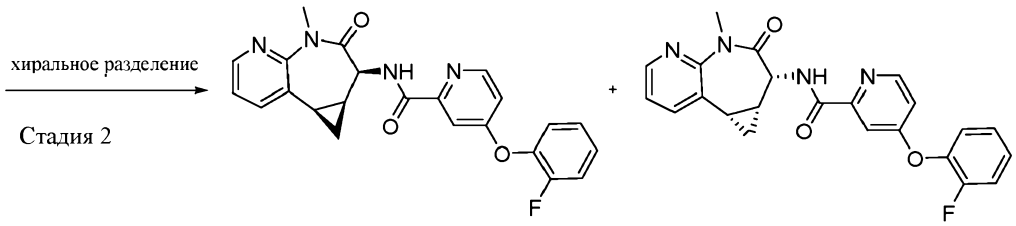


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; Детектор, УФ 220 & 254 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,50-8,32 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,39-7,15 (m, 6H), 6,78-6,65 (m, 1H), 4,92-4,63 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H). ЖХ-МС (метод O): m/z=404,0 $[M+H]^+$, 1,412 мин.

Пример 100A и 100B. 4-(2-Фторфенокси)-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамид (100A) и 4-(2-фторфенокси)-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамид (100B).



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 4-(2-фторфенокси)-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидро циклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного рацемического соединения. ЖХ-МС (метод J): m/z=419,1 $[M+H]^+$, 1,330 мин.

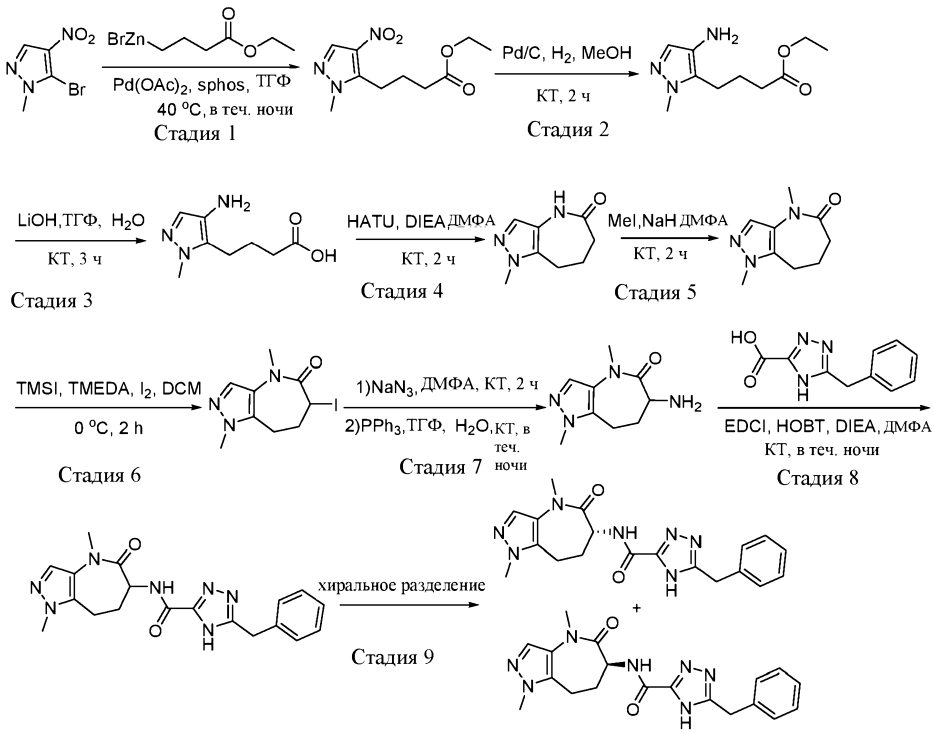
Стадия 2. Получение 4-(2-фторфенокси)-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамида (первый элюирующий изомер) и 4-(2-фторфенокси)-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a, 2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 4-(2-фторфенокси)-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидро-циклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пиколинамида (25 мг, 0,096 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 19 мин; 220/254 нм; RT 1: 13,609 мин; RT 2: 15,738 мин, с получением титульных соединений:

пример 100A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,42-7,27 (m, 5H), 7,15 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=419,2 $[M+H]^+$, 1,467 мин;

пример 100B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,1, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 7,14 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=419,3 $[M+H]^+$, 2,774 мин.

Пример 101A и 101B. (R)-5-Бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (101A) и (S)-5-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (101B).



Стадия 2. Получение этил-4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бутаноата.

Этил-4-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)бутаноат (405 мг, 1,68 ммоль) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 41 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем твердые вещества удаляли путем фильтрации, и растворители выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения (320 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=212,2 $[M+H]^+$, 0,768 мин.

Стадия 3. Получение 4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бутановой кислоты.

Раствор этил-4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бутаноата (320 мг, 1,51 ммоль) и гидроксида лития (108,9 мг, 4,53 ммоль) в тетрагидрофуране/воде=3/1 (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 6-7 при помощи хлористоводородной кислоты (1н.). Полученный раствор концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (220 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=184,1 $[M+H]^+$, 0,318 мин.

Стадия 4. Получение 1-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она.

N,N-диизопропилэтиламин (465,2 мг, 3,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бутановой кислоты (220 мг, 1,2 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронния (548,2 мг, 1,44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (160 мг, 80,8%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=166,2 $[M+H]^+$, 0.751 мин.

Стадия 5. Получение 1,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она.

Йодметан (150,5 мг, 1,06 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 1-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она (160 мг, 0,96 ммоль) и гидрида натрия (60%) (42,4 мг, 1,06 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением титульного соединения (140 мг, 81,5%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=180,2 $[M+H]^+$, 0,816 мин.

Стадия 6. Получение 6-йод-1,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (271,4 мг, 2,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она (140 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (468 мг, 2,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После добавления йода (137,2 мг, 0,54 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C и гасили водным раствором тиосульфата натрия (5%,

15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (214 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=306,0 $[M+H]^+$, 0,953 мин.

Стадия 7. Получение 6-амино-1,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она.

К раствору 6-йод-1,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(1H,4H,6H)-она (214 мг, 0,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли азид натрия (136,9 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (2 мл) и добавляли трифенилфосфин (551,8 мг, 2,1 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (100 мг, 73,6%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=195,1 $[M+H]^+$, 0,386 мин.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 20% до 80% за 12 мин); детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод C): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,290 мин.

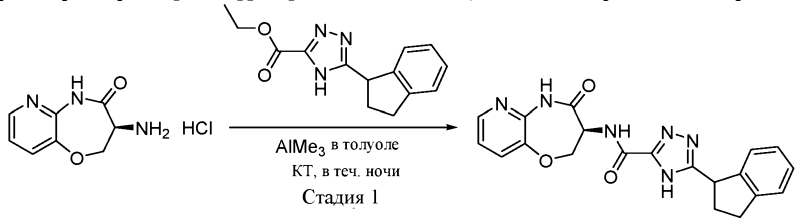
Стадия 9. Получение (R)-5-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (S)-5-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

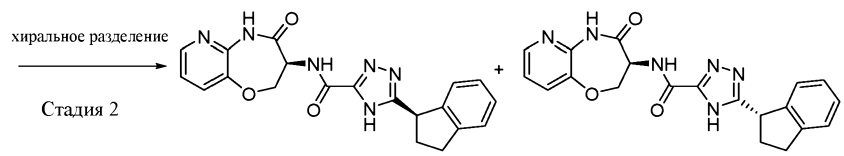
Рацемат 5-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Hex, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 60% B до 60% B за 21 мин; 220/254 нм; RT 1: 12,12 мин; RT 2: 18,44 мин.

Пример 101A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,51 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,60 (dd, J=2,0, 10,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=380,1 $[M+H]^+$, 2,240 мин.

Пример 101B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,51 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 4,60 (dd, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,471 мин.

Пример 102A и 102B. 5-((R)-2,3-Дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.





Стадия 1. Получение 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 36% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод D): m/z=391,1 $[M+H]^+$, 1,593 мин.

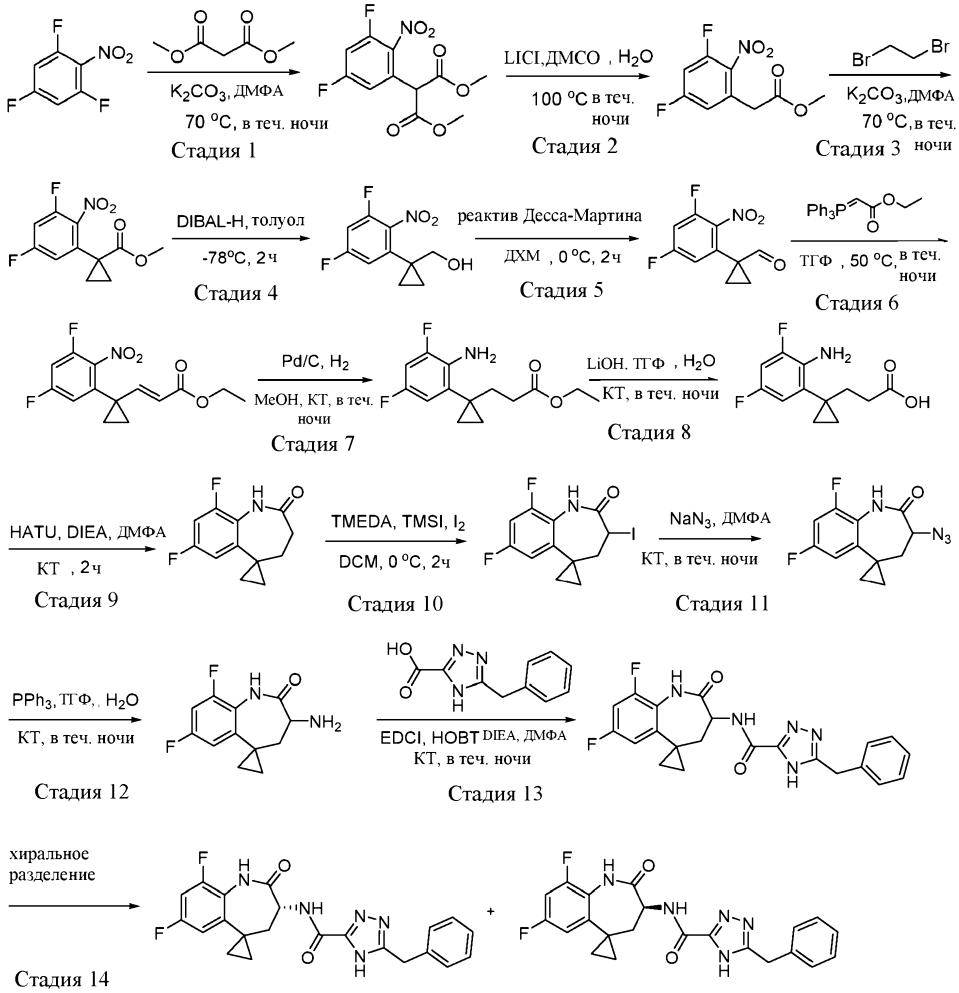
Стадия 2. Получение 5-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида и 5-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Рацемат 5-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (10 мг) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAKIA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гекс:ДХМ 4,5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 17,5 мин; 220/254 нм; RT 1: 10,95 мин; RT 2: 15,02 мин, с получением титульных соединений.

Пример 102A (Первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,14-8,13 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,31-7,10 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=391,3 $[M+H]^+$, 1,133 мин.

Пример 102B (Второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,14-8,13 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,31-7,10 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=391,3 $[M+H]^+$, 1,135 мин.

Пример 103A и 103B. (R)-5-Бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (S)-5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение диметил-2-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)малоната.

Диметилмалонат (15 г, 114 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 1,3,5-трифтор-2-нитробензола (10 г, 56 ммоль) и карбоната калия (23 г, 168 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/8) с получением титульного соединения (15 г, 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=290,0 $[M+H]^+$, 1,235 мин.

Стадия 2. Получение метил-2-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)ацетата.

Раствор хлорида лития (6,3 г, 150 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к раствору диметил-2-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)малоната (15 г, 52 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили добавлением воды (250 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (11 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Получение метил-1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропанкарбоксилата.

1,2-Дибромэтан (13 г, 70 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)ацетата (11 г, 48 ммоль) и карбоната калия (20 г, 145 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и гасили добавлением воды (250 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/8) с получением титульного соединения (1,1 г, 9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=258,1 $[M+H]^+$, 1,291 мин.

Стадия 4. Получение (1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропил)метанола.

Раствор гидрида диизобутилалюминия в толуоле (1 М, 9,4 мл, 9,4 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропанкарбоксилата (1,1 г, 4,3 ммоль) в толуоле (30 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (0,92 г, 94%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=230,1 $[M+H]^+$, 1,192 мин.

Стадия 5. Получение 1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропанкарбалъдегида.

Реактив Десса-Мартина (3,4 г, 8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропил)метанола (0,92 г, 4 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (0,85 мг, 92%) в виде желтого масла.

Стадия 6. Получение (E)-этил-3-(1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропил)акрилата.

Этил-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (1,5 г, 4,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропанкарбальдегида (800 мг, 3,5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/8) с получением титульного соединения (0,64 г, 61%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=298,0 $[M+H]^+$, 1,382 мин.

Стадия 7. Получение этил-3-(1-(2-амино-3,5-дифторфенил)циклопропил)пропаноата.

(E)-этил-3-(1-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)циклопропил)акрилат (640 мг, 2,2 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 65 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (400 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=270,1 $[M+H]^+$, 1,361 мин.

Стадия 8. Получение 3-(1-(2-амино-3,5-дифторфенил)циклопропил)пропановой кислоты.

Гидроксид лития (180 мг, 7,5 ммоль) добавляли к раствору этил-3-(1-(2-амино-3,5-дифторфенил)циклопропил)пропаноата (400 мг, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (320 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=242,1 $[M+H]^+$, 1,143 мин.

Стадия 9. Получение 7,9-дифтор-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она.

N,N-диизопропилэтиламин (515 мг, 4,0 ммоль) добавляли к смеси 3-(1-(2-амино-3,5-дифторфенил)циклопропил)пропановой кислоты (320 мг, 1,3 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-

тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (608 мг, 1,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (270 мг, 91%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=224,1 $[M+H]^+$, 1,303 мин.

Стадия 10. Получение 7,9-дифтор-3-йод-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она.

N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (418 мг, 3,6 ммоль) добавляли в раствор 7,9-дифтор-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она (270 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (720 мг, 3,6 ммоль) по каплям за 20 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем в смесь добавляли йод (457 мг, 1,8 ммоль). После перемешивания в течение еще 1 ч при 0°C, реакционную смесь гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (410 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=350,1 $[M+H]^+$, 1,262 мин.

Стадия 11. Получение 3-азидо-7,9-дифтор-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан] -2(1H)-она.

Азид натрия (117 мг, 1,8 ммоль) добавляли к раствору 7,9-дифтор-3-йод-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она (410 мг, 1,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили добавлением воды (40 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (260 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=265,1 $[M+H]^+$, 0,875 мин.

Стадия 12. Получение 3-амино-7,9-дифтор-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она.

Трифенилфосфин (393 мг, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 3-азидо-7,9-дифтор-3,4-дигидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-2(1H)-она (260 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 5/1) с получением титульного соединения (210 мг, 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=239,1 $[M+H]^+$, 0,814 мин.

Стадия 13. Получение 5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения (30 мг, 26%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод O): m/z=423,9 $[M+H]^+$, 1,204 мин.

Стадия 14. Получение (R)-5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро [бензо [b] азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 103A) и (S)-5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b]азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 103B)

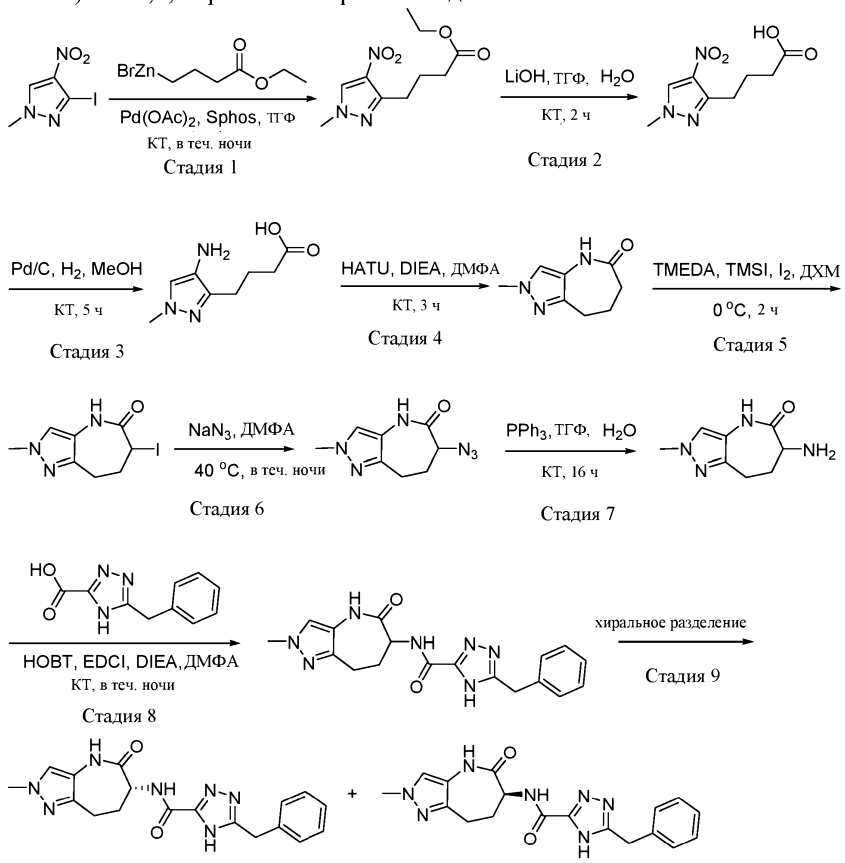
Рацемат 5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроспиро[бензо[b] азепин-5,1'-циклопропан]-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексаны, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 55% B до 55% B за 27 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 13,94 мин; Rt 2: 21,44 мин, с получением двух титульных соединений.

Пример 103A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,33-7,26 (m, 5H), 7,10-6,99 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 1H). ЖХ-МС (метод O): m/z=423,9 $[M+H]^+$, 1,204 мин.

Пример 103B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,36-7,23 (m, 5H), 7,07-6,98 (m, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=424,2 $[M+H]^+$, 2,031 мин.

Пример 104A и 104B. (R)-5-Бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (S)-5-бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропира-

золо[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-3-ил)бутаноата.

Раствор бромида (4-этокси-4-оксобутил)цинка(II) в тетрагидрофуране (0,5 М, 41,5 мл, 20,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-йод-1-метил-4-нитро-1H-пиразола (4,32 г, 17,1 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (864 мг, 2,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота, с последующим добавлением по каплям смеси диацетата палладия (432 мг, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/99) с получением титульного соединения (1,7 г, 41,3%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=242,1 $[M+H]^+$, 0,852 мин.

Стадия 2. Получение 4-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-3-ил)бутановой кислоты.

Гидроксид лития (339 мг, 14,1 ммоль) добавляли к смеси этил-4-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-3-ил)бутаноата (1,7 г, 7,05 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, значение pH раствора доводили до 6-7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (1,2 г, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=213,9 $[M+H]^+$, 0,617 мин.

Стадия 3. Получение 4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бутановой кислоты.

Раствор 4-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-3-ил)бутановой кислоты (1,2 г, 5,61 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 120 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1 г, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=184,1 $[M+H]^+$, 0,304 мин.

Стадия 4. Получение 2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

N,N-диизопропилэтиламин (2,2 г, 17,05 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бутановой кислоты (1,0 г, 5,46 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронния (2,5 г, 6,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуу-

мом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (560 мг, 62,1%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=166,2 $[M+H]^+$, 0,331 мин.

Стадия 5. Получение 6-йод-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (1,01 г, 8,73 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она (0,48 г, 2,91 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (1,16 г, 5,82 ммоль) по каплям за 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. К смеси добавляли йод (1,11 г, 4,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C и гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (550 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=291,9 $[M+H]^+$, 0,522 мин.

Стадия 6. Получение 6-азидо-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

Азид натрия (246 мг, 3,78 ммоль) добавляли к раствору 6-йод-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она (550 мг, 1,89 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (480 мг, неочищенное) в виде твердого коричневого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод I): m/z=207,0 $[M+H]^+$, 0,481 мин.

Стадия 7. Получение 6-амино-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

Трифенилфосфин (1,5 г, 7,28 ммоль) добавляли к раствору 6-азидо-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она (0,48 г, 2,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 3/97) с получением титульного соединения (300 мг, 70,9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод R): m/z=181,3 $[M+H]^+$, 0,655 мин.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 47% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,22 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 26,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод Y): m/z=366,0 $[M+H]^+$, 0,779 мин.

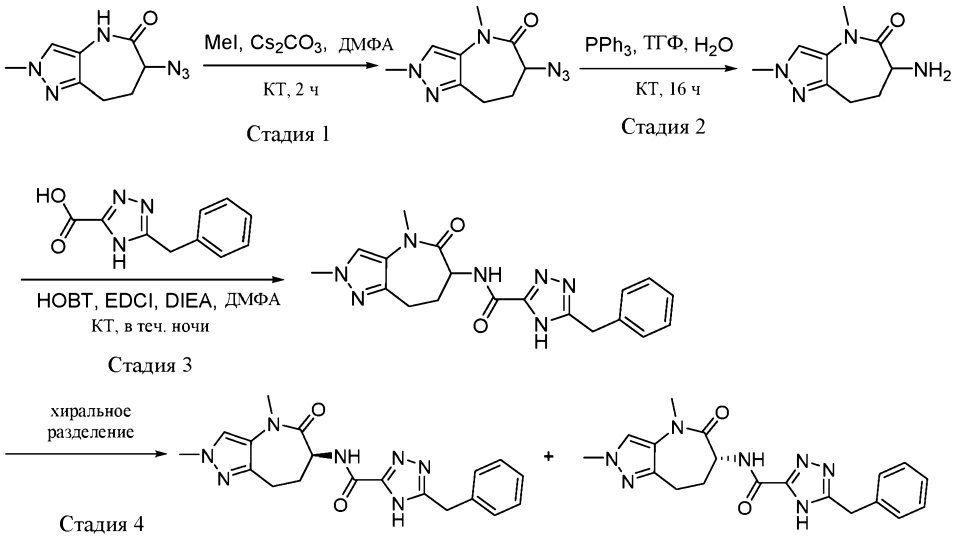
Стадия 9. Получение (R)-5-бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 104A) и (S)-5-бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 104B).

Рацемат 5-бензил-N-(2-метил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: i-PrOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 21 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 9,68 мин; Rt 2: 14,84 мин, с получением титульных соединений:

пример 104A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,37 (br. s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,39 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (метод X): m/z=366,2 $[M+H]^+$, 2,165 мин;

пример 104B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,37 (br. s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,39 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=366,3 $[M+H]^+$, 0,858 мин.

Пример 105A и 105B. (S)-5-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 6-азидо-2,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

Подметан (664 мг, 4,68 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 6-азидо-2-метил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она (480 мг, 2,33 ммоль) и карбоната цезия (1,5 г, 4,66 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили добавлением воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (480 мг, неочищенное) в виде твердого коричневого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=221,0 $[M+H]^+$, 0,565 мин.

Стадия 2. Получение 6-амино-2,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она.

Трифенилфосфин (2,44 г, 9,31 ммоль) добавляли к раствору 6-азидо-2,4-диметил-7,8-дигидропиразоло[4,3-b]азепин-5(2H,4H,6H)-она (480 мг, 2,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 3/97) с получением титульного соединения (300 мг, 71%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=195,0 $[M+H]^+$, 0,168 мин.

Стадия 3. Получение 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b] азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм ×250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 30% B за 10 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 26,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод Q): m/z=380,4 $[M+H]^+$, 0,786 мин.

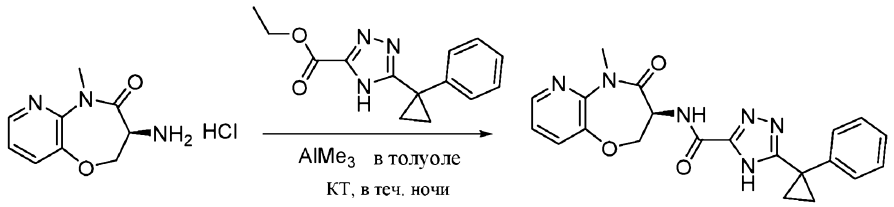
Стадия 4. Получение (S)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло [4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 105A) и (R)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 105B)

Рацемат 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан:ДХМ=4,5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 21 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 8,88 мин; Rt 2: 16,76 мин, с получением титульных соединений:

пример 105A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,32 (br. s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 0,958 мин;

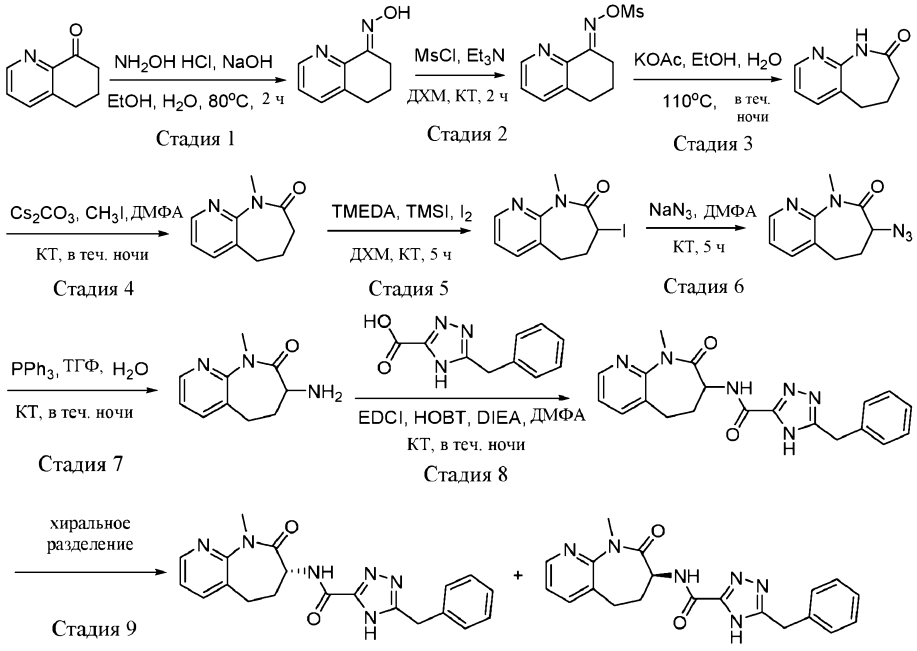
пример 105B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,29 (br. s, 1H), 8,30 (br. s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод T): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 0,953 мин.

Пример 106. (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,47 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,11 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 4,92-4,66 (m, 2H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,52-1,27 (m, 4H). ЖХ-МС (метод O): m/z=405,0 $[M+H]^+$, 1,126 мин.

Пример 107A и 107B. (R)-5-Бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (S)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение оксима (E)-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она.

Гидрохлорид гидроксиламина (1,4 г, 20,3 ммоль) добавляли к раствору 6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она (1,5 г, 10,2 ммоль) и гидроксида натрия (1,2 г, 30,0 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/20) с получением титульного соединения (1,4 г, 86,4%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=163,1 $[M+H]^+$, 0,362 мин.

Стадия 2. Получение O-метилсулъфонилоксима (E)-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она.

Триэтиламин (3,5 г, 30,6 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,74 г, 6,4 ммоль) добавляли к раствору оксима (E)-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она (1,4 г, 8,64 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (1,7 г, 82%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=241,0 $[M+H]^+$, 0,810 мин.

Стадия 3. Получение 6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она.

Ацетат калия (5 г, 51 ммоль) добавляли к раствору O-метилсульфонилоксима (E)-6,7-дигидрохинолин-8(5H)-она (1,7 г, 7 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C и концентрировали под пониженным давлением. Осадок разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/5) с получением титульного соединения (1,0 г, 87%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=162,8 $[M+H]^+$, 0,612 мин.

Стадия 4. Получение 9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она.

Йодметан (1,0 г, 0,70 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (1,0 г, 0,60 ммоль) и карбоната цезия (3,0 г, 0,92 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/30) с получением титульного соединения (0,97 г, 89,8%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=177,1 $[M+H]^+$, 1,192 мин.

Стадия 5. Получение 7-йод-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (1,9 г, 16,4 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (0,97 г, 5,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (3,3 г, 16,5 ммоль) за 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После добавления йода (4,2 г, 16,5 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч при комнатной температуре перед гашением добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/30) с получением титульного соединения (1,5 г, 89,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=303,0 $[M+H]^+$, 1,350 мин.

Стадия 6. Получение 7-азидо-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она.

Азид натрия (650 мг, 10,0 ммоль) добавляли к раствору 7-йод-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (1,5 г, 4,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (900 мг, 84%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=218,2 $[M+H]^+$, 0,586 мин.

Стадия 7. Получение 7-амино-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она.

Трифенилфосфин (1,6 г, 6,1 ммоль) добавляли к раствору 7-азидо-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (0,9 г, 4,1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,65 г, 82%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=192,1 $[M+H]^+$, 0,386 мин.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (201,2 мг, 1,56 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (104,6 мг, 0,52 ммоль), 7-амино-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (100 мг, 0,52 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (119,6 мг, 0,62 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (84,2 мг, 0,62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B за 11 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 10 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 25%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=377,2 $[M+H]^+$, 1,551 мин.

Стадия 9. Получение (R)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 107A) и (S)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 107B).

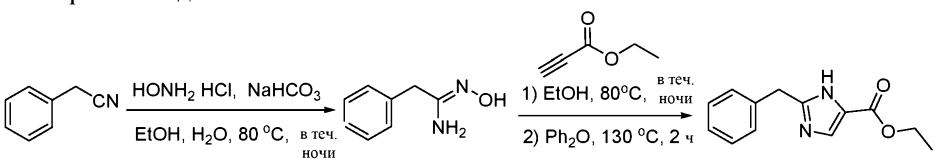
Рацемат 5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,14 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: MeOH:EtOH=1:1; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 60% B до 60% B за 23 мин; УФ 220 & 254

нм; Rt 1: 8,53 мин; Rt 2: 18,27 мин, с получением титульных соединений:

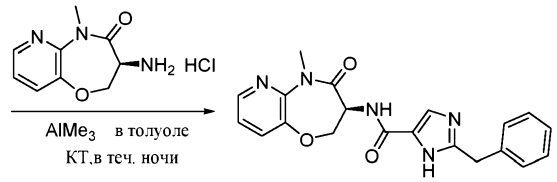
пример 107A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,52-8,42 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 6H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,41-2,16 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=377,2 $[M+H]^+$, 1,551 мин;

пример 107B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,45-8,41 (m, 2H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,35-7,15 (m, 6H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=377,2 $[M+H]^+$, 1,546 мин.

Пример 108. (S)-2-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение (Z)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамида.

Бикарбонат натрия (1,44 г, 17,1 ммоль) добавляли к смеси 2-фенилацетонитрила (1,0 г, 8,54 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (1,19 г, 17,1 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 5/95) с получением титульного соединения (1,15 г, 90%) в виде твердого белого вещества. МС (метод I): m/z=151,1 $[M+H]^+$, 0,194 мин.

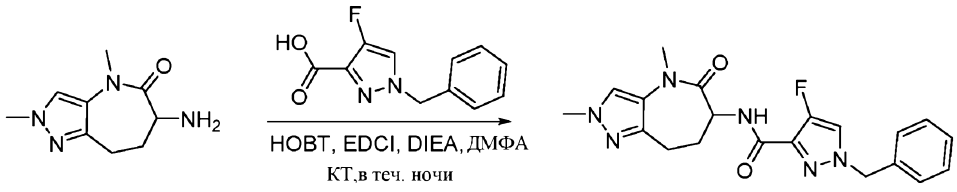
Стадия 2. Получение этил-2-бензил-1H-имидазол-5-карбоксилата.

Реакционную смесь (Z)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамида (1,0 г, 6,67 ммоль) и этилпропиолата (1,96 г, 20 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Дифениловый эфир (50 мл) добавляли к смеси, и перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/99) с получением титульного соединения (650 мг, 43%) в виде твердого серого вещества. ЖХ-МС (метод L): m/z=231,1 $[M+H]^+$, 1,197 мин.

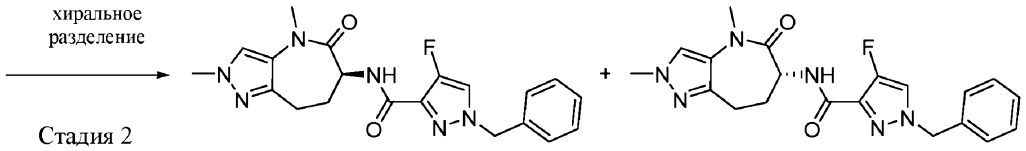
Стадия 3. Получение (S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 45% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,38-7,17 (m, 6H), 4,90-4,76 (m, 1H), 4,64 (dd, J=11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод O): m/z=378,0 $[M+H]^+$, 1,047 мин.

Пример 109A и 109B. (S)-1-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид и (R)-1-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения (80 мг, 55,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод Q): m/z=397,4 $[M+H]^+$, 1,115 мин.

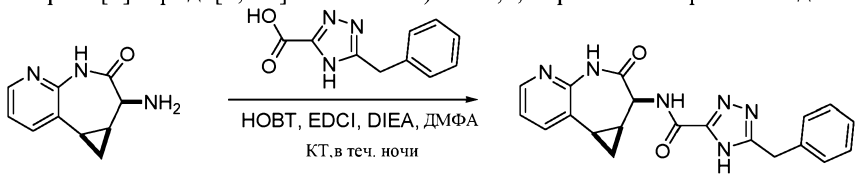
Стадия 2. Получение (S)-1-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 109A) и (R)-1-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 109B).

Рацемат 1-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (80 мг, 0,20 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Lux 5u Cellulose-3, AXIA Packed, 2,12×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B за 15 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 9,89 мин; Rt 2: 12,58 мин, с получением титульных соединений:

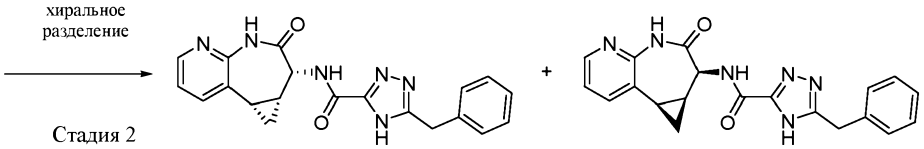
пример 109A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=397,2 $[M+H]^+$, 1,155 мин;

пример 109B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,87-2,63 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=397,2 $[M+H]^+$, 1,154 мин.

Пример 110A и 110B. 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(цис-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (20 мг, 26,7%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=375,2 $[M+H]^+$, 1,007 мин.

Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 110A) и 5-бензил-N-((1aS, 2S,8bR)-3-

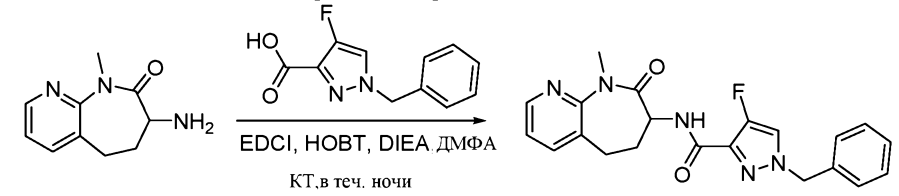
оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 110B).

Рацемат 5-бензил-N-(цис-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо [2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (20 мг, 0,053 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B за 20 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 12,8 мин; Rt 2: 16,08 мин, с получением титульных соединений:

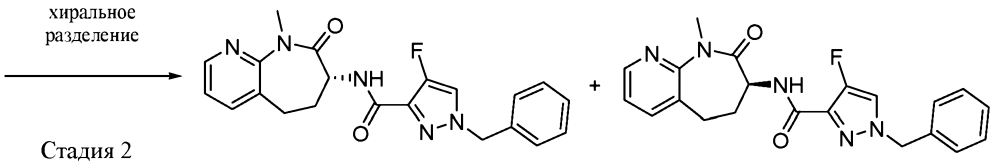
пример 110A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,24 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,16 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=375,2 $[M+H]^+$, 1,007 мин;

пример 110B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,23 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,13 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 1H). ЖХ-МС (метод F): m/z=374,9 $[M+H]^+$, 0,919 мин.

Пример 111A и 111B. (R)-1-Бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и (S)-1-бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1 Получение 1-бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (201,2 мг, 1,56 ммоль) добавляли к смеси 1-бензил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (104,6 мг, 0,52 ммоль), 7-амино-9-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-8(9H)-она (100 мг, 0,52 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (119,6 мг, 0,62 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (84,2 мг, 0,62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,6 мин, с получением титульного соединения (32 мг, 25,4%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=394,2$[M+H]^+$, 1,571 мин.

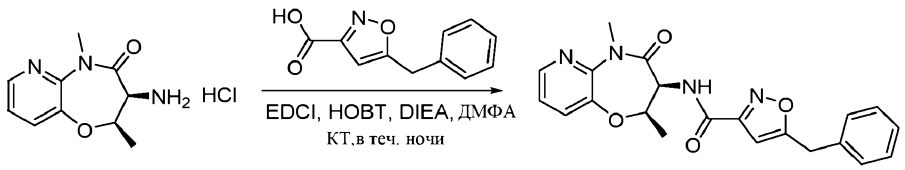
Стадия 2. Получение (R)-1-бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 111A) и (S)-1-бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 111B).

Рацемат 1-бензил-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (32 мг, 0,081 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B за 15 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 11,47 мин; Rt 2: 13,24 мин, с получением титульных соединений:

пример 111A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394,2 $[M+H]^+$, 1,571 мин;

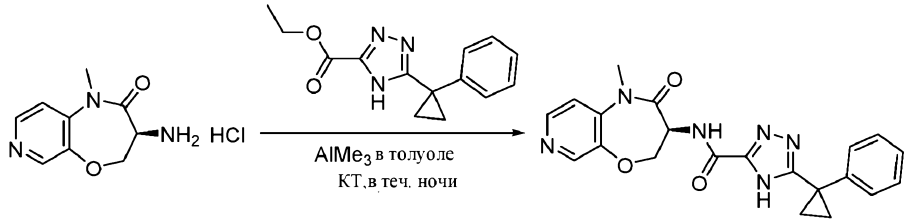
пример 111B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394,2 $[M+H]^+$, 1,570 мин.

Пример 112. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



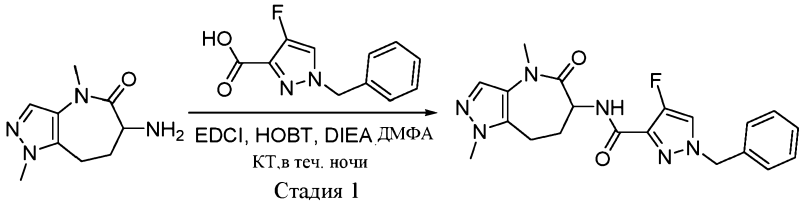
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 5 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,23 (m, 6H), 6,61 (s, 1H), 4,99-4,87 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод X): m/z=393,2 $[M+H]^+$, 3,187 мин.

Пример 113. (S)-N-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

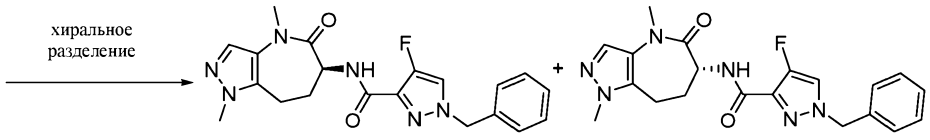


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 40% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,11 (s, 1H), 8,91-8,36 (m, 3H), 7,53 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,33 (m, 5H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,51 (dd, J=9,6, 7,2 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,59-1,20 (m, 4H). ЖХ-МС (метод O): m/z=405,0 $[M+H]^+$, 1,127 мин.

Пример 114A и 114B. (S)-1-Бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид и (R)-1-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep Фенил OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 48,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=397,2 $[M+H]^+$, 1,512 мин.

Стадия 2. Получение (S)-1-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 114A) и (R)-1-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (пример 114B).

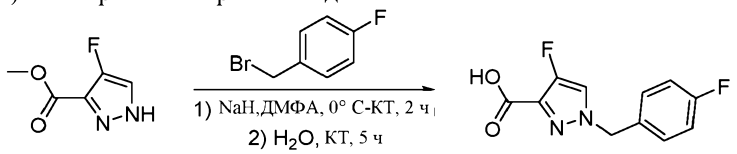
Рацемат 1-бензил-N-(1,4-диметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 18 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 12,54 мин; Rt 2: 15,41 мин, с получением титульных соединений:

Пример 114A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (d, J=4,0 Гц, 1H),

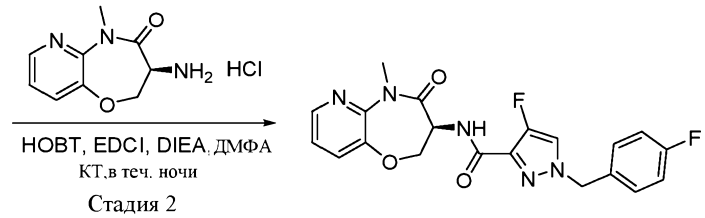
8,07 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 5,34 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,1 $[M+H]^+$, 1,500 мин.

Пример 114B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 5,34 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,1 $[M+H]^+$, 1,514 мин.

Пример 115. (S)-4-Фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

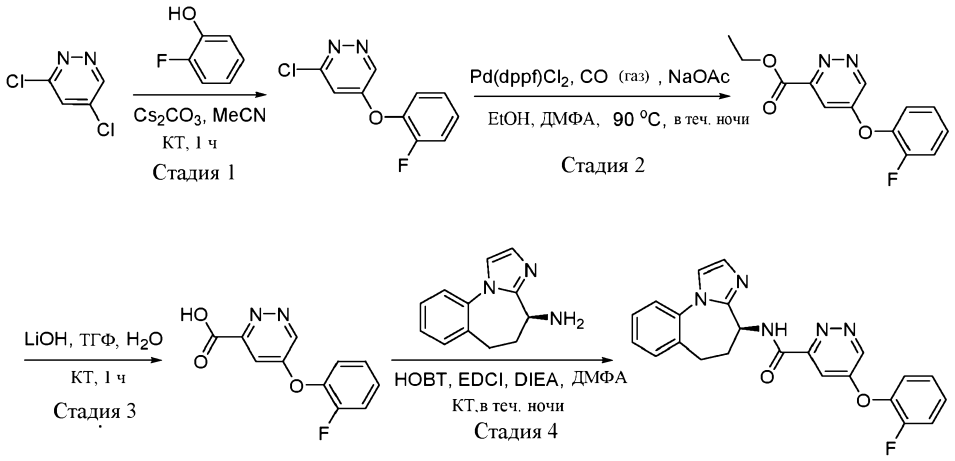
Стадия 1. Получение 4-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Гидрид натрия (60%, 152 мг, 3,8 ммоль) добавляли к раствору метил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 1,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч с последующим добавлением 1-(бромметил)-4-фторбензола (264 мг, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1,5 ч и гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Значение pH раствора доводили до 7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 A, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 9 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения (100 мг, 33,2%). ЖХ-МС (метод S): m/z=239,2 $[M+H]^+$, 1,093 мин.

Стадия 2. Получение (S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19 ×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37-8,35 (m, 1H), 8,27 (d, J=8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (метод X): m/z=414,2 $[M+H]^+$, 2,606 мин.

Пример 116. (S)-N-(5,6-Дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 3-хлор-5-(2-фторфенокси)пиридазина.

2-Фторфенол (2 г, 17,8 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 3,5-дихлорпиридазина (3,17 г, 21,4 ммоль) и карбоната цезия (8,7 г, 26,9 ммоль) в ацетонитриле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир) с получением титульного соединения (2,8 г, 70%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод X): m/z=225,1 $[M+H]^+$, 0,919 мин.

Стадия 2. Получение этил-5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоксилата.

1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметана (0,95 г, 1,16 ммоль) добавляли к смеси 3-хлор-5-(2-фторфенокси)пиридазина (2,6 г, 11,6 ммоль) и ацетата натрия (1,9 г, 23,2 ммоль) в этаноле (125 мл) и N,N-диметилформамиде (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере монооксиси углерода (1 МПа). После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (2,4 г, 79%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод X): m/z=263,1 $[M+H]^+$, 0,905 мин.

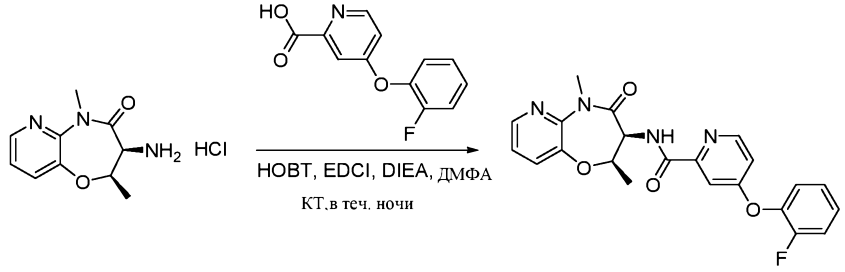
Стадия 3. Получение 5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (48 мг, 2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоксилата (131 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, осадок разбавляли водой (20 мл). pH полученного раствора доводили до 4 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (2н., 5 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (100 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=235,2 $[M+H]^+$, 0,507 мин.

Стадия 4. Получение (S)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19 ×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN, скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 45% B до 50% B за 5 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,25 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,51-7,32 (m, 10H), 7,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=416,1 $[M+H]^+$, 1,337 мин.

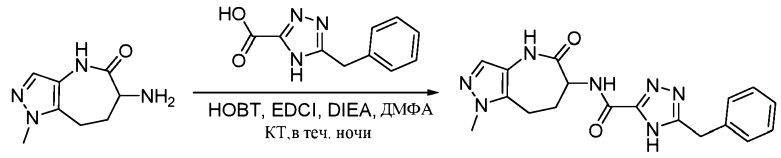
Пример 117. N-((2R,3S)-2,5-Диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2-фторфенокси)пиколинамид.



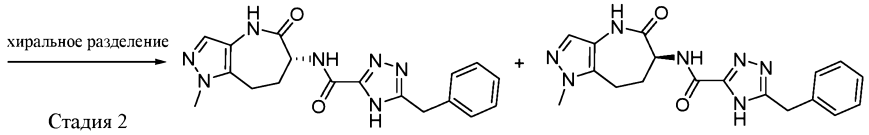
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при по-

мощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 85% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,35 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,64 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=423,0 $[M+H]^+$, 2,885 мин.

Пример 118A и 118B. (R)-5-Бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (S)-5-бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep Фенил OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 35% B за 10 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 9 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 38,1%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=366,2 $[M+H]^+$, 1,174 мин.

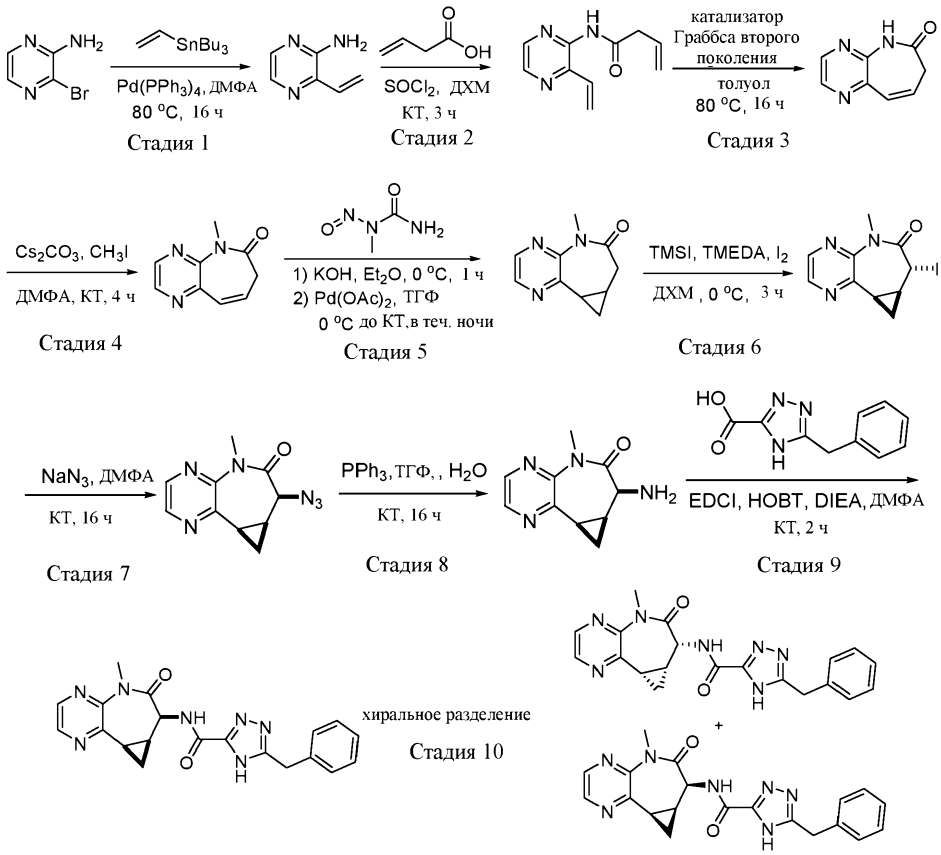
Стадия 2. (R)-5-бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (пример 118A) и (S)-5-бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (пример 118B).

Рацемат 5-бензил-N-(1-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,14 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 12 мин; 254/220 нм; Rt 1: 8,84 мин; Rt 2: 10,81 мин, с получением титульных соединений:

пример 118A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=366,1 $[M+H]^+$, 1,180 мин;

пример 118B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,35-7,10 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=366,1 $[M+H]^+$, 1,177 мин.

Пример 119A и 119B. 5-Бензил-N-((7R,7aR,8aS)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d] пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 3-винилпиразин-2-амина.

К раствору 3-бромпиразин-2-амина (10 г, 57 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли трибутил(этенил)станнан (20 г, 63 ммоль) и тетракис(трифенилфосфина)палладий (2,7 г, 2,3 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C, гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 3/97) с получением титульного соединения (6,0 г, 86%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=122,1 $[M+H]^+$, 0,658 мин.

Стадия 2. Получение N-(3-винилпиразин-2-ил)бут-3-енамида.

Тионилхлорид (9,3 г, 46,5 ммоль) по каплям добавляли к раствору бут-3-еновой кислоты (4,0 г, 46,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, полученную смесь добавляли к раствору триэтиламина (11,8 г, 116,6 ммоль) и 3-винилпиразин-2-амина (4,7 г, 38,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения (5,7 г, 78%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод С): m/z=190,1 $[M+H]^+$, 0,881 мин.

Стадия 3. Получение (Z)-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

Трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлор(фенилметилиден)рутения (340 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору N-(3-винилпиразин-2-ил)бут-3-енамида (380 мг, 2 ммоль) в толуоле (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 5/1) с получением титульного соединения (210 мг, 65%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод С): m/z=162,1 $[M+H]^+$, 0,762 мин.

Стадия 4. Получение (Z)-5-метил-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

Подметан (180 мг, 1,3 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (Z)-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она (210 мг, 1,3 ммоль) и карбоната цезия (1,3 г, 3,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилаце-

тат/петролейный эфир, 4/1) с получением титульного соединения (200 мг, 88%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=176,1 $[M+H]^+$, 0,776 мин.

Стадия 5. Получение 5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она.

К раствору гидроксида калия (4 г, 71,4 ммоль) в воде (6 мл) по каплям добавляли раствор 1-метил-1-нитрозомочевины (2,1 г, 20 ммоль) в сложном эфире (30 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана (30 мл). К раствору (Z)-5-метил-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она (200 мг, 1,1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли раствор диазометана (30 мл) с последующим добавлением смеси диацетата палладия (25 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (110 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=190,1 $[M+H]^+$, 0,825 мин.

Стадия 6. Получение транс-7-йод-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b] азепин-6(5H)-она.

К смеси 5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она (110 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (210 мг, 1,8 ммоль) с последующим добавлением йодтриметилсилана (360 мг, 1,8 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при 0°C добавляли йод (230 мг, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, гасили водным раствором тиосульфата натрия (5%, 40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (132 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=316,1 $[M+H]^+$, 0,840 мин.

Стадия 7. Получение цис-7-азидо-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b] азепин-6(5H)-она.

Азид натрия (39 мг, 0,6 ммоль) добавляли к смеси транс-7-йод-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она (132 мг, 0,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (60 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=231,1 $[M+H]^+$, 1,036 мин.

Стадия 8. Получение цис-7-амино-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она.

Трифенилфосфин (102 мг, 0,39 ммоль) добавляли к смеси цис-7-азидо-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она (60 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/19) с получением титульного соединения (40 мг, 75%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=205,1 $[M+H]^+$, 0,406 мин.

Стадия 9. Получение 5-бензил-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (93 мг, 0,72 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (51 мг, 0,24 ммоль), цис-7-амино-5-метил-7,7a,8,8a-тетрагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-6(5H)-она (40 мг, 0,20 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (46 мг, 0,24 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (32 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения (20 мг, 26%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=390,2 $[M+H]^+$, 1,386 мин.

Стадия 10. Получение 5-бензил-N-((7R,7aR,8aS)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 119A) и 5-бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (пример 119B).

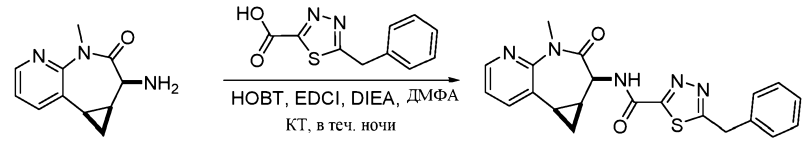
Рацемат 5-бензил-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (20 мг, 0,05 ммоль) разделяли при помощи преп. хи-

ральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 55% B до 55% B за 27 мин; 220/254 нм; Rt 1: 13,94 мин; Rt 2: 21,44 мин, с получением титульных соединений:

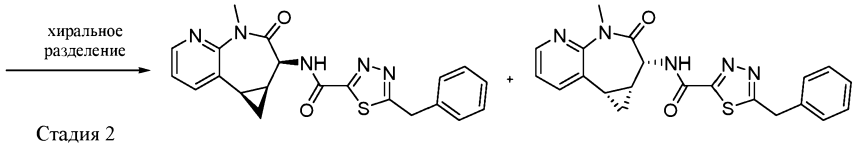
пример 119A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,44-8,40 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 5H), 4,81 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 1,389 мин;

пример 119B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,46-8,38 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 5H), 4,81 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,2 $[M+H]^+$, 1,384 мин.

Пример 120A и 120B. 5-Бензил-N-(1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d] пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19 ×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения (20 мг, 32,9%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=406,2 $[M+H]^+$, 1,001 мин.

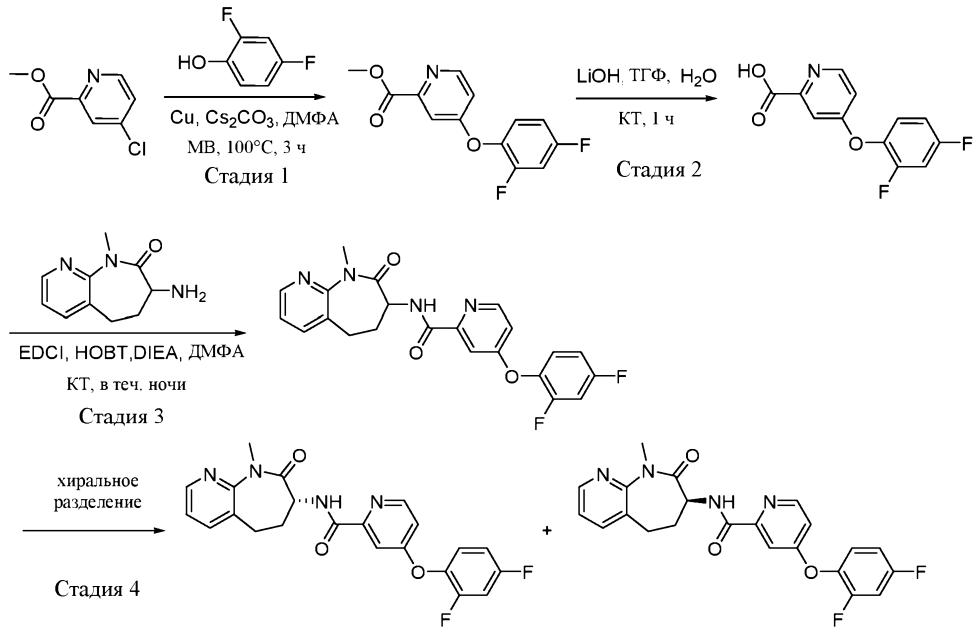
Стадия 2. Получение 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида (пример 120A) и 5-бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа-[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида (пример 120B).

Рацемат 5-бензил-N-(цис-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида (20 мг, 0,049 ммоль) разделяли при помощи преп. хирального разделения при следующих условиях: колонка: Lux Cellulose-4, 0,46×5 см, 3 мкм; подвижная фаза A: гексан; подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 1,0 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 4,09 мин; Rt 2: 6,43 мин, с получением титульных соединений:

пример 120A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,38 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,41-7,26 (m, 6H), 4,64 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 1,703 мин;

пример 120B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,36 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,24 (m, 6H), 4,62 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 2,915 мин.

Пример 121A и 121B. (R)-4-(2,4-Дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамид и (S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамид.



Стадия 1. Получение метил-4-(2,4-дифторфенокси)пиколината.

В запечатанную пробирку добавляли метил-4-хлорпиколинат (1 г, 5,85 ммоль), 2,4-дифторфенол (1,14 г, 8,77 ммоль), карбонат цезия (5,7 г, 17,5 ммоль), медный порошок (0,38 г, 5,94 ммоль) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C при помощи микроволнового излучения и перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (0,5 г, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=265,9 $[M+H]^+$, 0,926 мин.

Стадия 2. Получение 4-(2,4-дифторфенокси)пиколиновой кислоты.

Гидроксид лития (260 мг, 10,8 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-4-феноксипиколината (500 мг, 1,89 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, pH водного раствора доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (200 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод X): m/z=252,2 $[M+H]^+$, 0,639 мин.

Стадия 3. Получение 4-(2,4-дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 70% B за 7 мин; 254 & 220 нм; Rt: 5,590 мин, с получением титульного соединения (80 мг, 40,1%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=425,3 $[M+H]^+$, 1,442 мин.

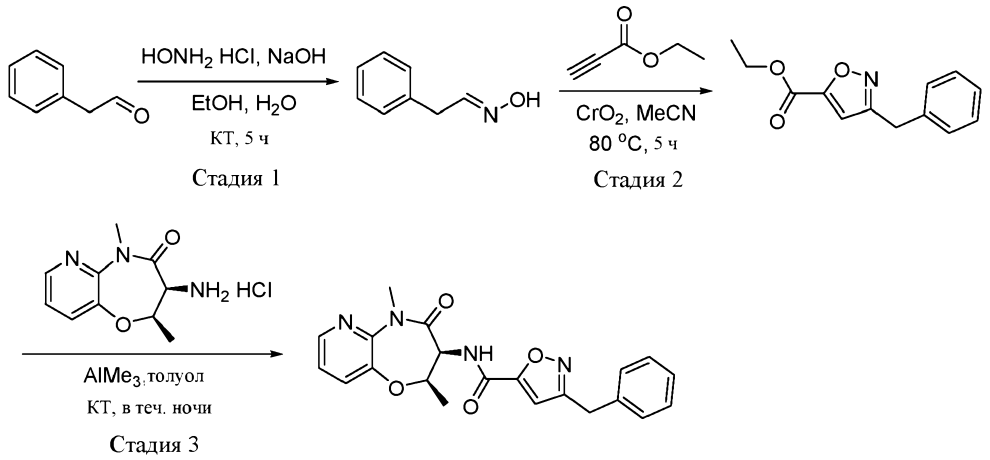
Стадия 4. Получение (R)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамида (пример 121A) и (S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамида (пример 121B).

Рацемат 4-(2,4-дифторфенокси)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)пиколинамида (80 мг, 0,19 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 55% B до 55% B за 23 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 14,83 мин; Rt 2: 18,87 мин, с получением титульных соединений:

пример 121A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,65-7,48 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 4H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=425,25 $[M+H]^+$, 1,432 мин;

пример 121B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,60 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 4H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). ЖХ-МС (метод X): m/z=425,25 $[M+H]^+$, 1,437 мин.

Пример 122. 3-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид.



Стадия 1. Получение оксима (E)-2-фенилацеталъдегида.

Гидроксид натрия (1,2 г, 30,0 ммоль) добавляли к смеси 2-фенилацетальдегида (1,2 г, 10,0 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (1,4 г, 20,3 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (400 мг, 29,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=136,0 $[M+H]^+$, 0,371 мин.

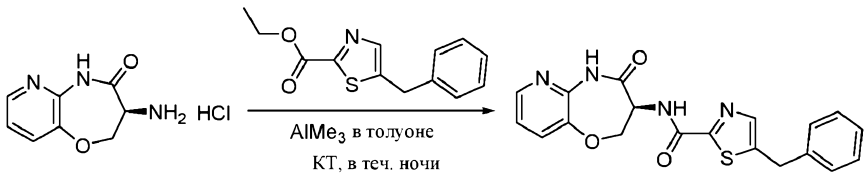
Стадия 2. Получение этил-3-бензилизоксазол-5-карбоксилата.

Этилпропиолат (2,7 г, 27,5 ммоль) добавляли к смеси оксима (E)-2-фенилацетальдегида (400 мг, 2,9 ммоль) и оксида хрома (2,5 г, 29,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (200 мг, 40%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=232,0 $[M+H]^+$, 1,200 мин.

Стадия 3. Получение 3-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамида.

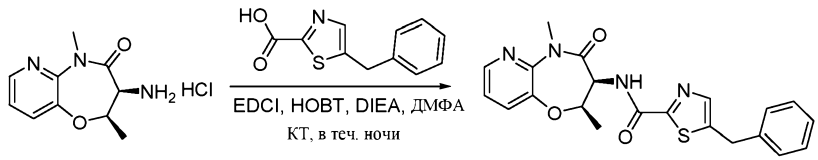
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 19×250 мм 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=393,1 $[M+H]^+$, 1,787 мин.

Пример 123. (S)-5-Бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



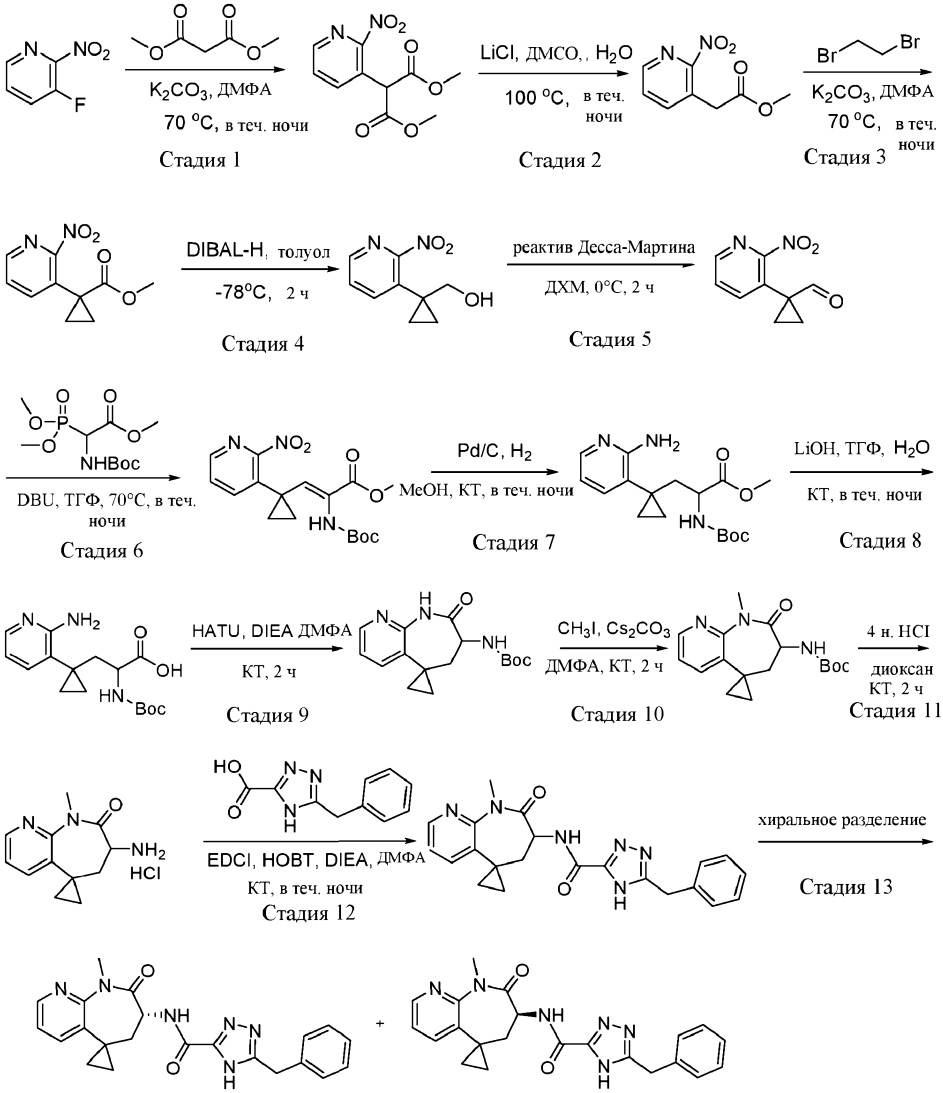
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 A, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 40% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,41-7,12 (m, 6H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 2H), 4,28 (s, 2H). ЖХ-МС (метод O): m/z=381,0 $[M+H]^+$, 1,290 мин.

Пример 124. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения (18,8 мг, 9%) в виде белого полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,36-8,30 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 6H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=409,2 $[M+H]^+$, 1,638 мин.

Пример 125A и 125B. (R)-5-Бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (125A) и (S)-5-бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (125B).



Стадия 1. Получение диметил-2-(2-нитропиридин-3-ил)малоната.

Диметилмалонат (14 г, 105,6 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-2-нитропиридина (10 г, 70,4 ммоль) и карбоната калия (19,5 г, 140,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилаце-

тат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (18 г, 89,8%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод R): m/z=255,1 $[M+H]^+$, 0,762 мин.

Стадия 2. Получение метил-2-(2-нитропиридин-3-ил)ацетата.

Раствор хлорида лития (8 г, 189 ммоль) в воде (10 мл) добавляли к смеси диметил-2-(2-нитропиридин-3-ил)малоната (16 г, 63 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (12 г, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод R): m/z=197,1 $[M+H]^+$, 0,673 мин.

Стадия 3. Получение метил-1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилата.

1,2-Дибромэтан (17 г, 91,8 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-2-нитропиридина (12 г, 61,2 ммоль) и карбоната калия (25,3 г, 183,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (5 г, 36,8%) в виде красного масла. ЖХ-МС (метод R): m/z=223,1 $[M+H]^+$, 0,802 мин.

Стадия 4. Получение (1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропил)метанола.

Раствор гидрида диизобутилалюминия в толуоле (1 М, 45 мл, 45 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилата (5 г, 22,5 ммоль) в толуоле (50 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, гасили добавлением воды (2 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (3 г, 68,6%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=195,1 $[M+H]^+$, 0,975 мин.

Стадия 5. Получение 1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропанкарбальдегида.

Реактив Десса-Мартина (13 г, 30,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропил)метанола (3 г, 15,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (2,5 г, 84,2%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=193,0 $[M+H]^+$, 1,002 мин.

Стадия 6. Получение (Z)-метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропил)акрилата.

1,8-Диазабицикло[5,4.0]ундец-7-ен (4 г, 26 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-(диметоксифосфорил)ацетата (7,7 г, 26 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч с последующим добавлением раствора 1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропанкарбальдегида (2,5 г, 13 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (3 г, 63,5%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=364,0 $[M+H]^+$, 0,860 мин.

Стадия 7. Получение метил-3-(1-(2-аминопираидин-3-ил)циклопропил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата.

(Z)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-(2-нитропиридин-3-ил)циклопропил)акрилат (3 г, 8,26 ммоль) в метаноле (50 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,3 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (2,5 г, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=336,1 $[M+H]^+$, 0,926 мин.

Стадия 8. Получение 3-(1-(2-аминопиридин-3-ил)циклопропил)-2-(трет-бутоксикарбониламино) пропановой кислоты.

Гидроксид лития (358 мг, 14,9 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(1-(2-аминопиридин-3-ил)циклопропил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата (2,5 г, 7,46 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (20 мл) и доводили до pH=7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и

концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1 г, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=322,1 $[M+H]^+$, 0,580 мин.

Стадия 9. Получение трет-бутил-(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)карбамата.

N,N-диизопропилэтиламин (1,2 г, 9,34 ммоль) добавляли к смеси 3-(1-(2-аминопиридин-3-ил)циклопропил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (1 г, 3,11 ммоль), гексафторфосфата 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (1,59 г, 3.73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (500 мг, 53%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=304,0 $[M+H]^+$, 0,842 мин.

Стадия 10. Получение трет-бутил-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)карбамата.

Йодметан (52 мг, 0,36 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил(8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро [циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)карбамата (110 мг, 0,36 ммоль) и карбоната цезия (119 мг, 0,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (110 мг, 95,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=218,1 $[M+H-100]^+$, 1,613 мин.

Стадия 11. Получение гидрохлорида 7'-амино-9'-метил-6',7'-дигидроспиро [циклопропан-1,5'-пирид[2,3-b]азепин]-8'(9'H)-она.

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 10 мл, 40 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7-ил)карбамата (110 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=218,1 $[M+H]^+$, 0,777 мин.

Стадия 12. Получение 5-бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро-[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (107 мг, 0,828 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (62 мг, 0,304 ммоль), гидрохлорида 7-амино-9'-метил-6',7-дигидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-8'(9'H)-она (60 мг, 0,276 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил))-N'-этилкарбодиимида (69 мг, 0,359 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (49 мг, 0,359 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод D): m/z=403,1 $[M+H]^+$, 1,460 мин.

Стадия 13. Получение (R)-5-бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро-[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (S)-5-бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

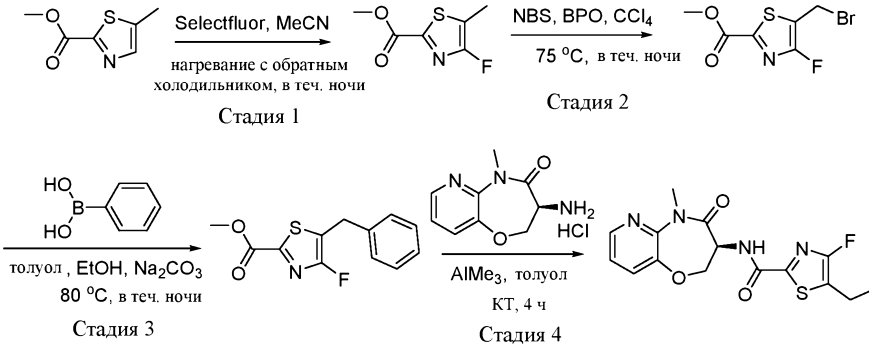
Рацемат 5-бензил-N-(9'-метил-8'-оксо-6',7',8',9'-тетрагидроспиро-[циклопропан-1,5'-пиридо[2,3-b]азепин]-7'-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (60 мг, 0,149 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан/ДХМ (4,5/1), подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 22 мин; УФ 254 & 220 нм; RT 1: 11,72 мин; RT 2: 18,02 мин, с получением титульных соединений:

пример 125A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,27 (s, 1H), 8,41 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 2H), 7,75 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,34-7,18 (m, 6H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73-2,63 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 1H), 0,70 (d, J=5,4 Гц, 2H), 0,36 (d, J=10,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=403,1 $[M+H]^+$, 1,661 мин;

пример 125B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,27 (s, 1H), 8,41 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 2H), 7,75 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,18 (m, 6H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,69 (t, J=10,6 Гц, 1H), 1,68 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,07 (d, J=10,0 Гц, 1H), 0,70 (d, J=5,5 Гц, 2H), 0,36 (d, J=9,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=403,1 $[M+H]^+$, 1,673 мин.

Пример 126. (S)-5-Бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-

3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-4-фтор-5-метилтиазол-2-карбоксилата.

Бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2,2.2]октана (7,0 г, 19,8 ммоль) добавляли к смеси метил-4-фтор-5-метилтиазол-2-карбоксилата (1,6 г, 10,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до кипения и перемешивали в течение ночи, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (600 мг, 33,7%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=176,1 $[M+H]^+$, 1,240 мин.

Стадия 2. Получение метил-5-(бромметил)-4-фтортиазол-2-карбоксилата.

Пероксид бензоила (10 мг, 0,04 ммоль) добавляли к смеси N-бромсукцинимида (650 мг, 3,6 ммоль) и метил-4-фтор-5-метилтиазол-2-карбоксилата (600 мг, 3,4 ммоль) в тетрахлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (600 мг, 68,9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод F): m/z=254 $[M+H]^+$, 1,490 мин.

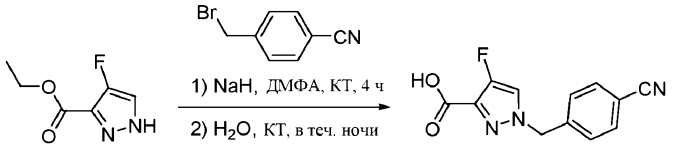
Стадия 3. Получение метил-5-бензил-4-фтортиазол-2-карбоксилата.

Тетракис(трифенилфосфина)палладий (147 мг, 0,13 ммоль) добавляли к смеси метил-5-(бромметил)-4-фтортиазол-2-карбоксилата (582 мг, 2,3 ммоль), фенилбороновой кислоты (402 мг, 3,3 ммоль) и карбоната натрия (1 г, 9,4 ммоль) в толуоле (20 мл) и этаноле (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (400 мг, 66,6%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=252,2 $[M+H]^+$, 1,971 мин.

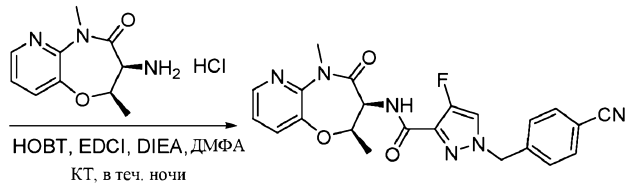
Стадия 4. (S)-5-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 ×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза B: ACN; от 40% ACN до 70% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм,с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,39-7,21 (m, 6H), 4,88-4,71 (m, 2H), 4,51 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,34 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=413,00 $[M+H]^+$, 2,480 мин.

Пример 127. 1-(4-Цианобензил)-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-(4-цианобензил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

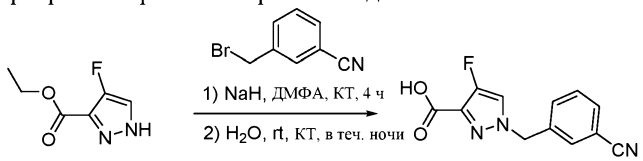
Гидрид натрия (60%, 144 мг, 6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (474 мг, 3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, с последующим добавлением 4-(бромметил)бензонитрила (585 мг, 3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления воды (20 мл), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, pH доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения (250 мг, 34%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=246,1 $[M+H]^+$, 0,969 мин.

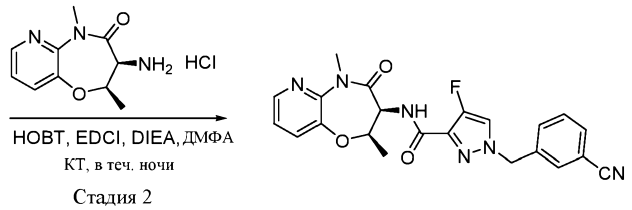
Стадия 2. Получение 1-(4-цианобензил)-N-((211,38)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5 тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 48% B за 12 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,75 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,99-4,88 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод X): m/z=435,2 $[M+H]^+$, 1,355 мин.

Пример 128. 1-(3-Цианобензил)-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 1-(3-цианобензил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

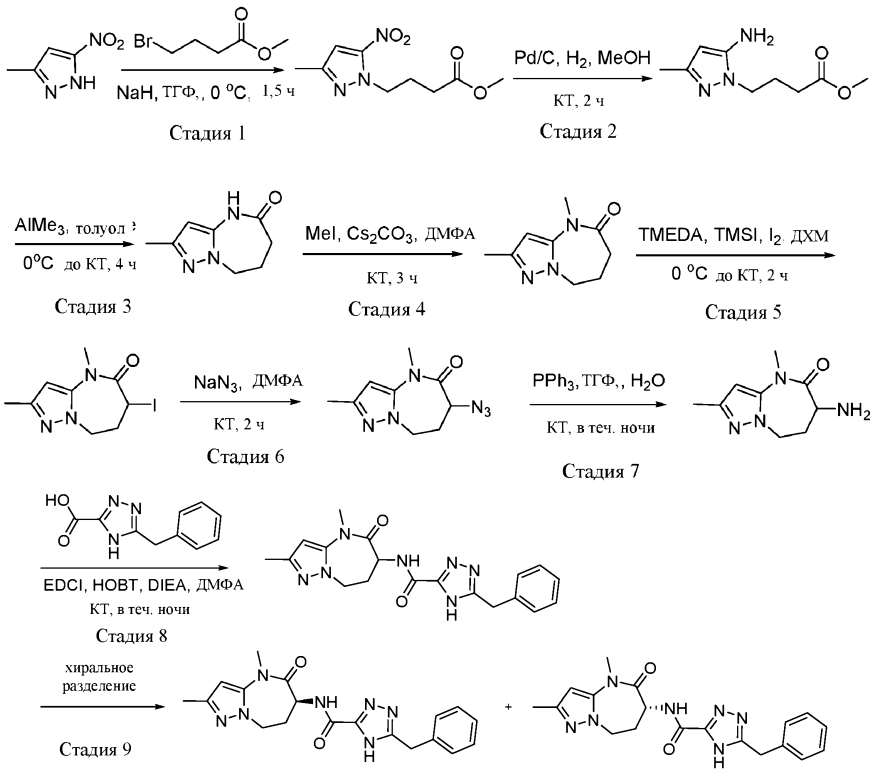
Гидрид натрия (60%, 144 мг, 6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (474 мг, 3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, с последующим добавлением 4-(бромметил)бензонитрила (585 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре. После добавления воды (20 мл), полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения (230 мг, 31%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=246,1 $[M+H]^+$, 1,236 мин.

Стадия 2. Получение 1-(3-цианобензил)-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 48% B за 12 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,75 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,36 (dd, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,99-4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=435,1 $[M+H]^+$, 1,659 мин.

Пример 129A и 129B. (S)-5-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (R)-5-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-4-(3-метил-5-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутаноата.

Гидрид натрия (60%, 2,5 г, 63 ммоль) добавляли к смеси 3-метил-5-нитро-1H-пиразола (8 г, 63 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C с последующим добавлением метил-4-бромбутаноата (11,2 г, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (2,2 г, 15%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=228,1 $[M+H]^+$, 1,180 мин.

Стадия 2. Получение метил-4-(5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)бутаноата.

Смесь метил-4-(3-метил-5-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутаноата (2,2 г, 9,7 ммоль) в метаноле (50 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,2 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,8 г, 94%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=198,1 $[M+H]^+$, 0,733 мин.

Стадия 3. Получение 2-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при

помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (1,0 г, 66%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=166,1 $[M+H]^+$, 0,755 мин.

Стадия 4. Получение 2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Подметан (0,74 г, 5,4 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 2-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (0,90 г, 5,4 ммоль) и карбоната цезия (5,28 г, 16,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (0,72 г, 74%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=180,1 $[M+H]^+$, 0,865 мин.

Стадия 5. Получение 6-йод-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (1,2 г, 12,0 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (720 мг, 4,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (2,4 г, 12,0 ммоль) по каплям за 20 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После добавления йода (2,0 г, 8,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C. Затем смесь гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл), перемешивали в течение еще 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан) с получением титульного соединения (500 мг, 41%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=306,0 $[M+H]^+$, 1,033 мин.

Стадия 6. Получение 6-азидо-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Азид натрия (137 мг, 2,10 ммоль) добавляли к смеси 6-йод-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (500 мг, 1,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (280 мг неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=221,3 $[M+H]^+$, 0,763 мин.

Стадия 7. Получение 6-амино-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Трифенилфосфин (734 мг, 2,80 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-азидо-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (200 мг, 62%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод I): m/z=195,0 $[M+H]^+$, 0,263 мин.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (140 мг, 1,13 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (73 мг, 0,36 ммоль), 6-амино-2,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (70 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (77 мг, 0,39 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (65 мг, 0,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 45% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 36%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (Метод Y): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 0,750 мин.

Стадия 9. Получение (S)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло [1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (129A) и (R)-5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (129B).

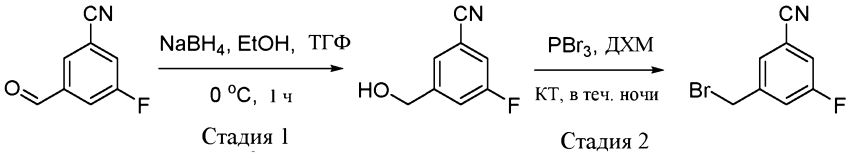
Рацемат 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло [1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 22 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 10,04 мин; Rt 2: 18,12 мин, с получением титульных соединений:

пример 129A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,55 (s,

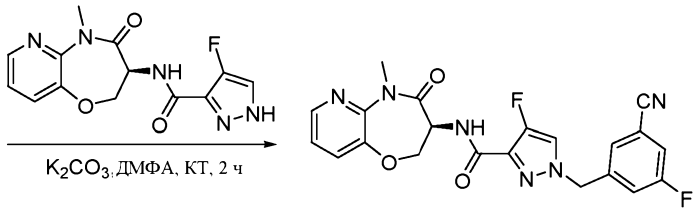
1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 4,41-4,20 (m, 2H), 4,20-4,02 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,65-2,26 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,298 мин.

пример 129B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,30 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,38-7,20 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 4,41-4,20 (m, 2H), 4,20-4,02 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,61-2,37 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,300 мин.

Пример 130. (S)-1-(3-Циано-5-фторбензил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение 3-фтор-5-(гидроксиметил)бензонитрила.

Борогидрид натрия (1,0 г, 6,71 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-5-формилбензонитрила (306 мг, 8,05 ммоль) в этаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (980 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод T): m/z=152,3 $[M+H]^+$, 0,671 мин.

Стадия 2. Получение 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила.

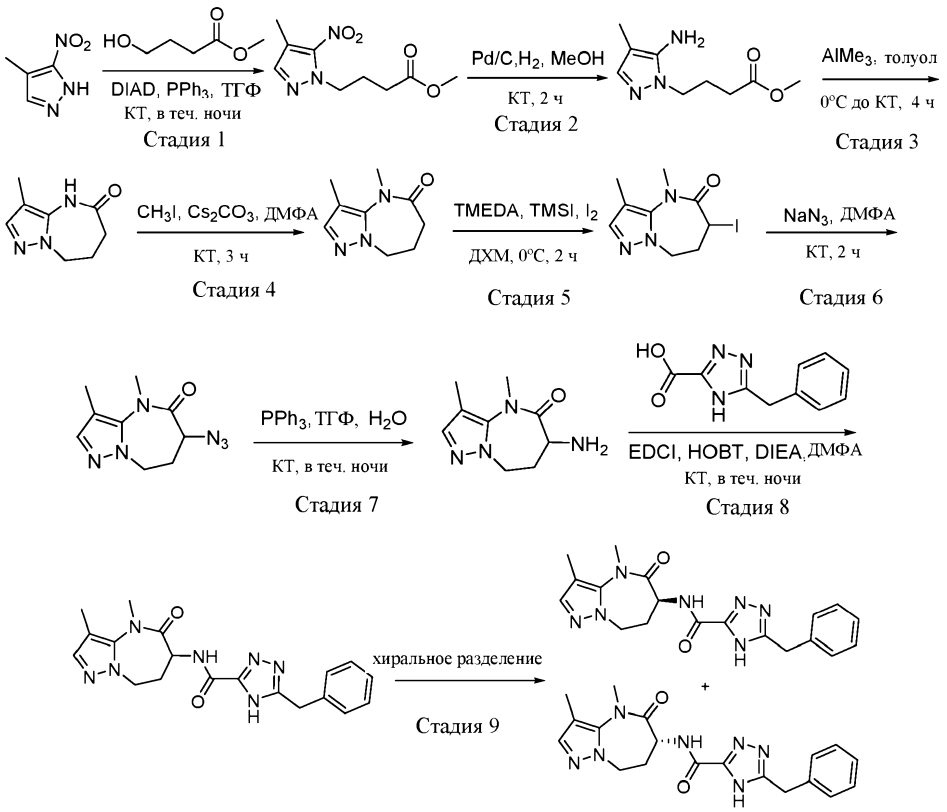
Трибромфосфин (2,9 г, 10,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-фтор-5-(гидроксиметил)бензонитрила (0,8 г, 5,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (0,8 г, неочищенное) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Получение (S)-1-(3-циано-5-фторбензил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида

Карбонат калия (55 мг, 0,40 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (40 мг, 0,13 ммоль) и 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (34 мг, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 5 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 3,75 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,71 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод X): m/z=439,2 $[M+H]^+$, 1,291 мин.

Пример 131A и 131B. (S)-5-Бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-4-(4-метил-5-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутаноата.

Диизопропилазодикарбоксилат (3,4 г, 16,9 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой смеси метил-4-гидроксибутаноата (2 г, 16,9 ммоль), 4-метил-5-нитро-1H-пиразола (1 г, 7,8 ммоль) и трифенилфосфина (4,44 г, 16,9 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (1,0 г, 56%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=228,1 $[M+H]^+$, 1,130 мин.

Стадия 2. Получение метил-4-(5-амино-4-метил-1H-пиразол-1-ил)бутаноата.

Раствор метил-4-(4-метил-5-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутаноата (1,0 г, 4,4 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 0,1 г) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (0,85 мг, 97%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=197,9 $[M+H]^+$, 1,013 мин.

Стадия 3. Получение 3-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (600 мг, 84%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=166,1 $[M+H]^+$, 0,782 мин.

Стадия 4. Получение 3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Подметан (511 мг, 3,6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (600 мг, 3,6 ммоль) и карбоната цезия (3,52 г, 10,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (480 мг, 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=180,1 $[M+H]^+$, 0,876 мин.

Стадия 5. Получение 6-йод-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (0,82 мг, 8,02 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (0,48 мг, 2,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (1,6 г, 8,01 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C добавляли йод (1,36 г, 5,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C и гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл). Полу-

ченную смесь перемешивали в течение еще 15 мин и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан) с получением титульного соединения (0,427 г, 52%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод I): m/z=305,9 $[M+H]^+$, 0,756 мин.

Стадия 6. Получение 6-азидо-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Азид натрия (137 мг, 2,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-йод-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (427 мг, 1,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (400 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=220,7 $[M+H]^+$, 1,383 мин.

Стадия 7. Получение 6-амино-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она.

Трифенилфосфин (734 мг, 2,80 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-азидо-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (400 мг, 1,80 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (2 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (232 мг, 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=194,7 $[M+H]^+$, 0,378 мин.

Стадия 8. Получение 5-бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

N,N-диизопропилэтиламин (140 мг, 1,13 ммоль) добавляли к смеси 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (73 мг, 0,36 ммоль), 6-амино-3,4-диметил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-5(6H)-она (70 мг, 0,36 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (77 мг, 0,39 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (65 мг, 0,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep 100 A, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 22% B до 43% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения (50 мг, 36%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод T): m/z=380,3 $[M+H]^+$, 1,041 мин.

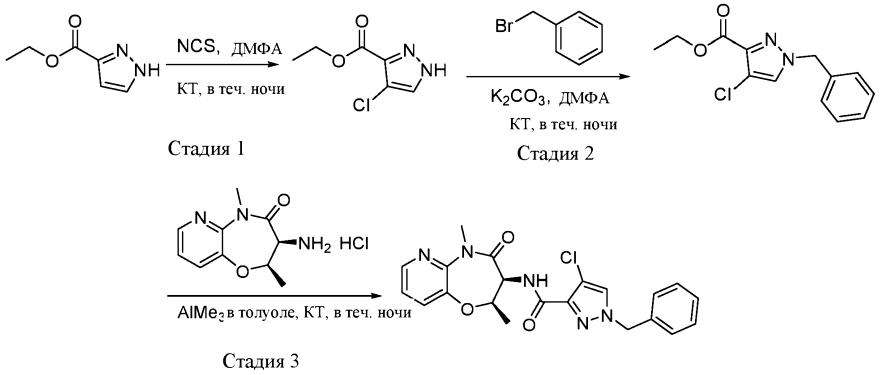
Стадия 9. Получение (S)-5-бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло [1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (131A) и (R)-5-бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (131B).

Рацемат 5-бензил-N-(3,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a] [1,3]диазепин-6-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 40% B до 40% B за 24 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 7,35 мин; Rt 2: 8,28 мин, с получением титульных соединений:

пример 131A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,40-7,18 (m, 6H), 4,36-4,09 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,61-2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,312 мин.

пример 131B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,20 (m, 6H), 4,30-4,14 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,60-2,27 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,2 $[M+H]^+$, 1,312 мин.

Пример 132. 1-Бензил-4-хлор-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата.

1-Хлорпирролидин-2,5-дион (5,75 г, 42,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 35,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли водой (100 мл). Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (6,0 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=175,2 $[M+H]^+$, 0,695 мин.

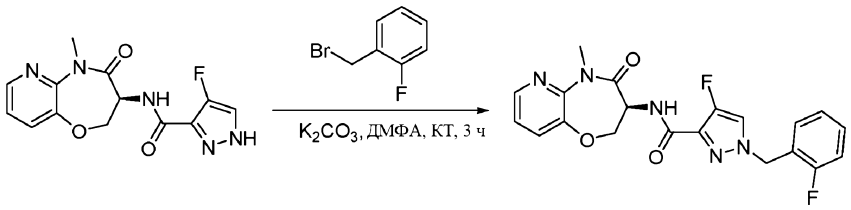
Стадия 2. Получение этил-1-бензил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Карбонат калия (7,1 г, 51,4 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (этил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата (3,0 г, 17,1 ммоль) и (бромметил)бензола (3,6 г, 21,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (2,0 г, 44%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=265,2 $[M+H]^+$, 1,040 мин.

Стадия 3. Получение 1-бензил-4-хлор-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

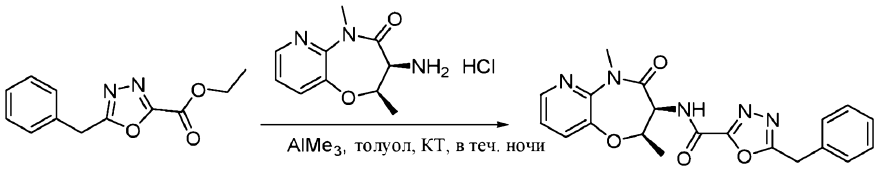
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,99-4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=426,2 $[M+H]^+$, 1,518 мин.

Пример 133. (S)-4-Фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



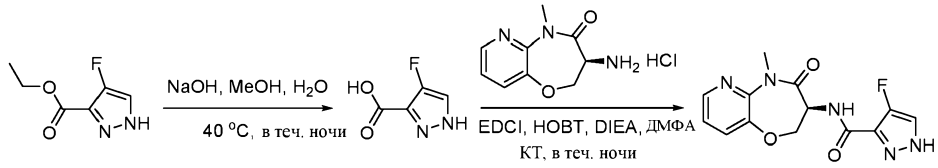
Карбонат калия (34 мг, 0,25 ммоль) добавляли к смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (25 мг, 0,08 ммоль) и 1-(бромметил)-2-фторбензола (19 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 5 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 3,75 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=414,2 $[M+H]^+$, 1,346 мин.

Пример 134. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.

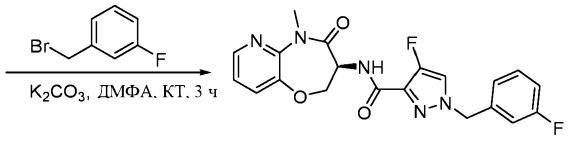


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 60% B за 15 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 14,5 мин, с получением титульного соединения (13,3 мг, 17%) в виде твердого белого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,33-8,31 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 6H), 5,07-4,97 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод J): m/z=394,15 $[M+H]^+$, 2,483 мин.

Пример 135. (S)-4-Фтор-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение 4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид натрия (253 мг, 6,33 ммоль) добавляли к смеси этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (500 мг, 3,16 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (4 мл). Полученный раствор нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. После удаления метанола под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (400 мг, 97,2%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод T): m/z=131,4 $[M+H]^+$, 0,567 мин.

Стадия 2. Получение (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

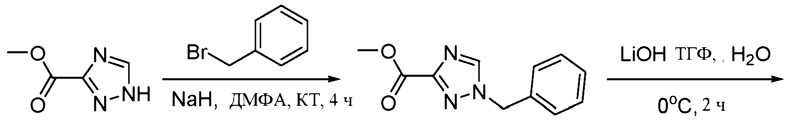
N,N-диизопропилэтиламин (993 мг, 7,70 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида (S)-3-амино-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она (354 мг, 1,54 ммоль), 4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,54 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (355 мг, 1,85 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (250 мг, 1,85 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат) с получением титульного соединения (200 мг, 42,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод T): m/z=306,3 $[M+H]^+$, 0,696 мин.

Стадия 3. Получение (S)-4-фтор-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо-[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

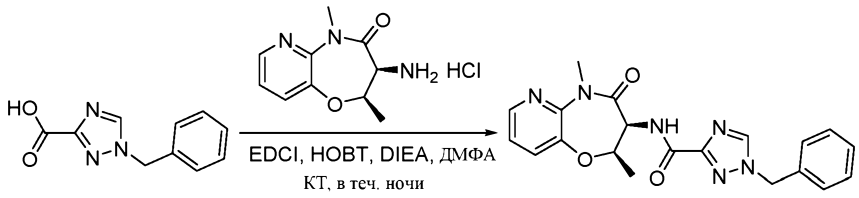
Карбонат калия (68 мг, 0,49 ммоль) добавляли к смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (50 мг, 0,16 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фторбензола (38 мг, 0,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 78% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=4,4 Гц, 1H),

7,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,22-6,98 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,92-4,78 (m, 1H), 4,78-4,61 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод Т): m/z=414,2 $[M+H]^+$, 1,347 мин.

Пример 136. 1-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение метил-1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Гидрид натрия (60%, 192 мг, 8 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (508 мг, 4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с последующим добавлением (бромметил)бензола (680 мг, 4 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение еще 2 ч, реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (400 мг, 46%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод Е): m/z=217,9 $[M+H]^+$, 0,661 мин.

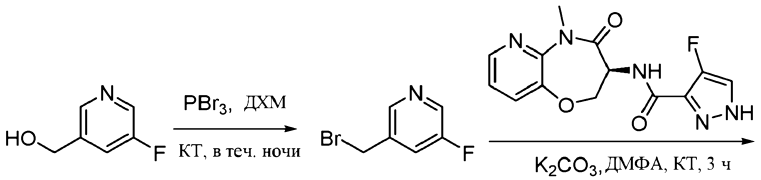
Стадия 2. Получение 1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (48 мг, 2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (108 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, pH реакционной смеси доводили до 6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, 79%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод Е): m/z=203,9 $[M+H]^+$, 0,560 мин.

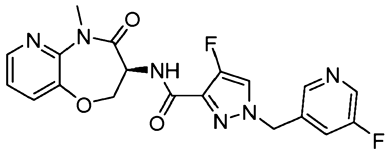
Стадия 3. Получение 1-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов С, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 75% В за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,3 мин, с получением титульного соединения (31,5 мг, 40%) в виде твердого белого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 6H), 5,50 (s, 2H), 5,00-4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=393,15 $[M+H]^+$, 1,553 мин.

Пример 137. (S)-4-Фтор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



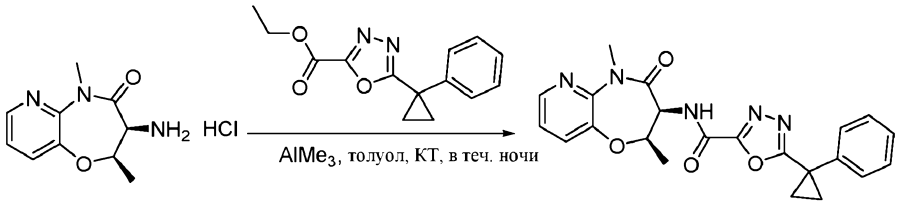
Стадия 1. Получение 3-(бромметил)-5-фторпиридина.

Трибромфосфин (853 мг, 3,15 ммоль) добавляли к раствору (5-фторпиридин-3-ил)метанола (200 мг, 1,57 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения (150 мг, неочищенное). ЖХ-МС (метод S): m/z=190,1 $[M+H]^+$, 0,787 мин.

Стадия 2. Получение (S)-4-фтор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

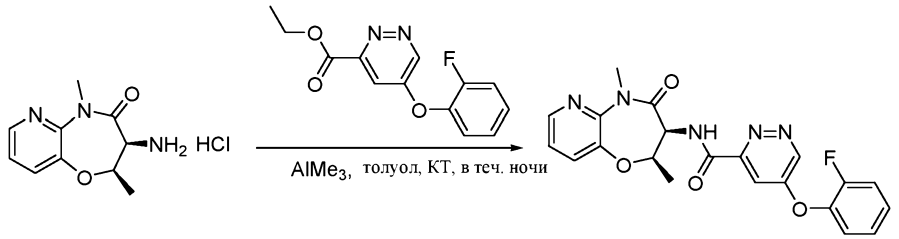
Карбонат калия (181 мг, 1,31 ммоль) добавляли к смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (80 мг, 0,26 ммоль) и 3-(бромметил)-5-фторпиридина (107 мг, 0,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, ЮОА, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 35% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=415,2 $[M+H]^+$, 1,057 мин.

Пример 138. N-((2R,3S)-2,5-Диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b] [1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



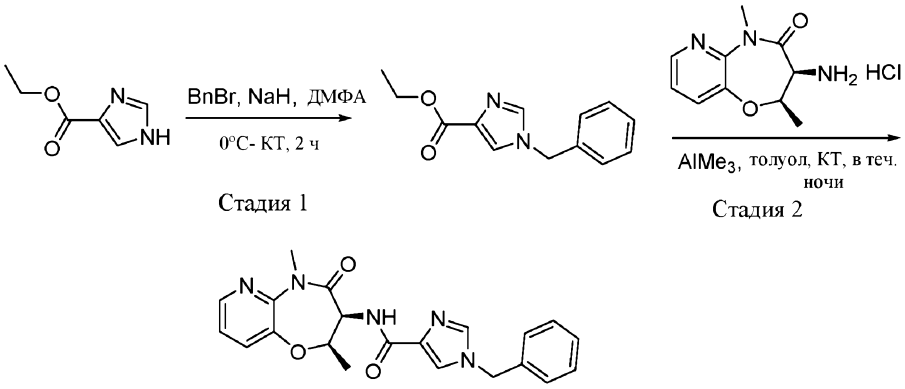
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,44-7,29 (m, 6H), 4,96-4,90 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=420,15 $[M+H]^+$, 1,777 мин.

Пример 139. N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2-фторфенокси)пиридазин-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,48 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,89 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,58-7,34 (m, 5H), 7,27 (dd, J=3,0, 0,9 Гц, 1H), 5,05-4,93 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,35 (d, J=5,7 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=424,1 $[M+H]^+$, 1,747 мин.

Пример 140. 1-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

Стадия 1. Получение этил-1-бензил-1H-имидазол-4-карбоксилата.

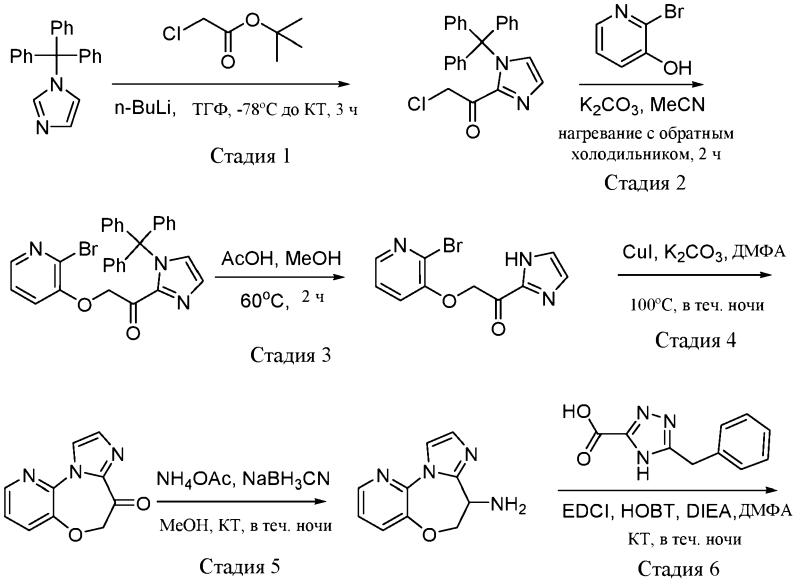
Гидрид натрия (60%, 0,51 г, 21,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-1H-имидазол-4-карбоксилата (2,0 г, 14,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C с последующим добавлением (бромметил)бензола (2,93 г, 17,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (1,0 г, 30%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=231,1 $[M+H]^+$, 0,985 мин.

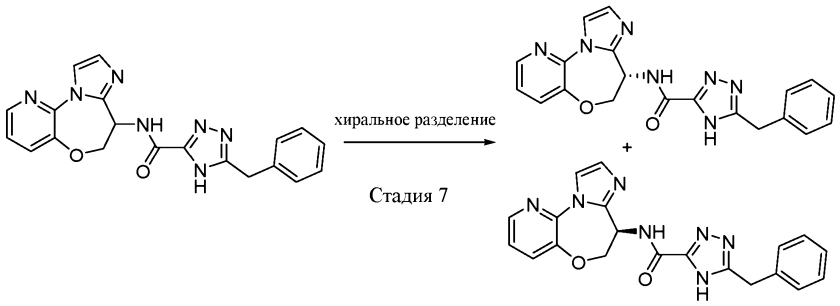
Стадия 2. Получение 1-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 55% B за 7 мин; детектор: УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 6H), 5,21 (s, 2H), 4,92-4,84 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=392,0 $[M+H]^+$, 1,029 мин.

Пример 141A и 141B. (S)-5-Бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2 Стадия 3 Стадия 4 Стадия 5 Стадия 6



Стадия 1. Получение 2-хлор-1-(1-тритил-1H-имидазол-2-ил)этанона.

Раствор н-бутиллития в гексане (2,5 М, 13,2 мл, 33,0 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 1-тритил-1H-имидазола (9,3 г, 30,0 ммоль) в тетрагидрофуране (190 мл) при -78°C в атмосфере азота. После завершения добавления, реакционную смесь медленно нагревали до -10°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь снова охлаждали до -78°C, и добавляли раствор трет-бутил-2-хлорацетата (5,4 г, 36,0 моль) в тетрагидрофуране (10 мл) одной порцией. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании за 2-3 ч, гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (900 мг, 7,8%) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 2. Получение 2-(2-бромпиридин-3-илокси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-2-ил)этанона.

2-Хлор-1-(1-тритил-1H-имидазол-2-ил)этанон (772,0 мг, 2,0 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-бромпиридин-3-ола (346,0 мг, 2,0 ммоль) и карбоната калия (414,0 мг, 3,0 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до кипения и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (700 мг, 66,9%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=524,1 $[M+H]^+$, 1,490 мин.

Стадия 3. Получение 2-(2-бромпиридин-3-илокси)-1-(1H-имидазол-2-ил)этанона.

Смесь 2-(2-бромпиридин-3-илокси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-2-ил)этанона (700 мг, 1,34 ммоль) в метаноле/уксусной кислоте (5 мл/1 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (300 мг, 79,7%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=282,2 $[M+H]^+$, 0,628 мин.

Стадия 4. Получение имидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7(6H)-она.

Йодид меди (19 мг, 0,1 ммоль) добавляли к смеси 2-(2-бромпиридин-3-илокси)-1-(1H-имидазол-2-ил)этанона (281 мг, 1,0 ммоль), L-пролина (23,1 мг, 0,2 ммоль) и карбоната калия (345 мг, 2,50 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном/метанолом (10/1) (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/40) с получением титульного соединения (70 мг, 34,8%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод R): m/z=202,3 $[M+H]^+$, 0,540 мин.

Стадия 5. Получение 6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-амина.

Цианоборогидрид натрия (11,0 мг, 0,17 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси имидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7(6H)-она (50,0 мг, 0,29 ммоль) и ацетата аммония (383,0 мг, 4,98 ммоль) в метаноле (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/15) с получением титульного соединения (30 мг, 59,4%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=203,1 $[M+H]^+$, 0,778 мин.

Стадия 7. Получение 5-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения (16 мг, 27,6%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=388,1 $[M+H]^+$, 0,921 мин.

Стадия 7. Получение (S)-5-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (141A) и (R)-5-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазе-

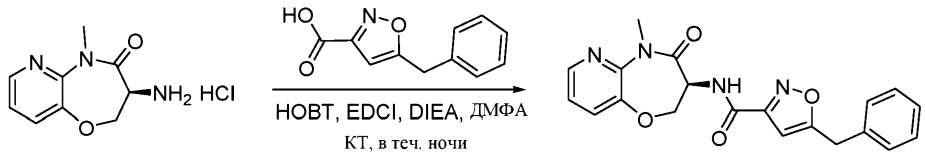
пин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (141B).

Рацемат 5-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (16 мг, 0,041 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 30 мин; УФ254 & 220 нм; Rt 1: 16,881; Rt 2: 24,391, с получением титульных соединений:

пример 141A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,31 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 6H), 5,86 (s, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,15 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,1 $[M+H]^+$, 1,139 мин;

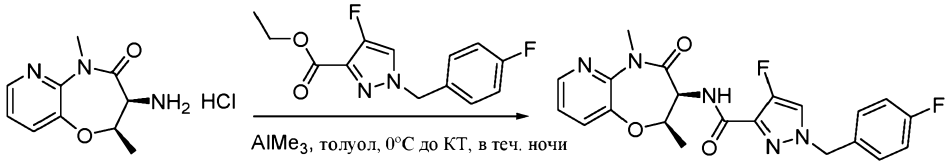
пример 141B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 7,32-7,20 (m, 6H), 5,83 (s, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,10 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=388,1 $[M+H]^+$, 1,139 мин.

Пример 142. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



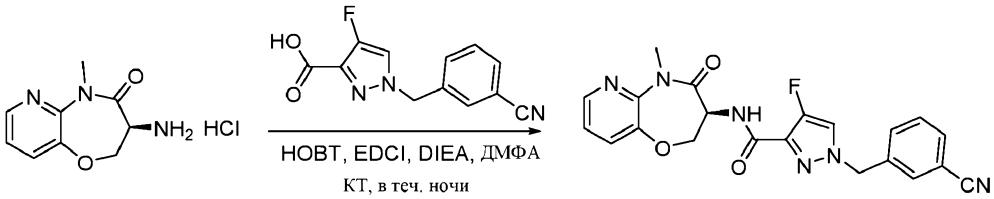
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,6 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=379,1 $[M+H]^+$, 1,719 мин.

Пример 143. N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



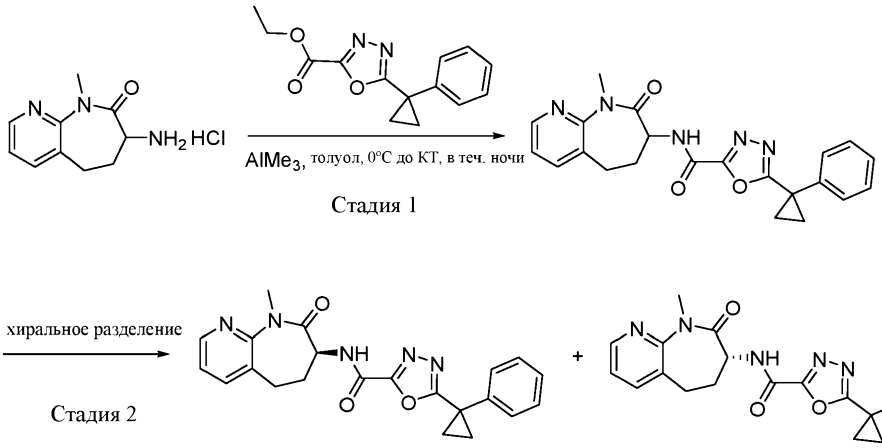
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP 18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5 мин, с получением титульного соединения (26,2 мг, 28%) в виде твердого белого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,94-4,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=428,1 $[M+H]^+$, 1,771 мин.

Пример 144. (S)-1-(3-Цианобензил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP 18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,5 мин с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,32 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=421,1 $[M+H]^+$, 1,550 мин.

Пример 145A и 145B. (S)-N-(9-Метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и (R)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ: Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN (от 35,0% ACN до 41,0% за 7 мин); Детектор, УФ220 & 254 нм; Rt: 5,88 мин, с получением титульного соединения (45 мг, 25,4%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=404,00 $[M+H]^+$, 0,833 мин.

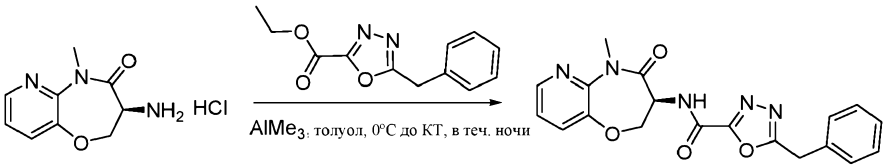
Стадия 2. Получение (S)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (R)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо [2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (45 мг, 0,11 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IA, 5 мкм, 2,12×15 см; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 13,5 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 8,78; Rt 2: 11,03, с получением титульных соединений:

пример 145A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,41 (dd, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 4H), 4,48-4,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H). ЖХ-МС (метод X): m/z=404,10 $[M+H]^+$, 1,180 мин;

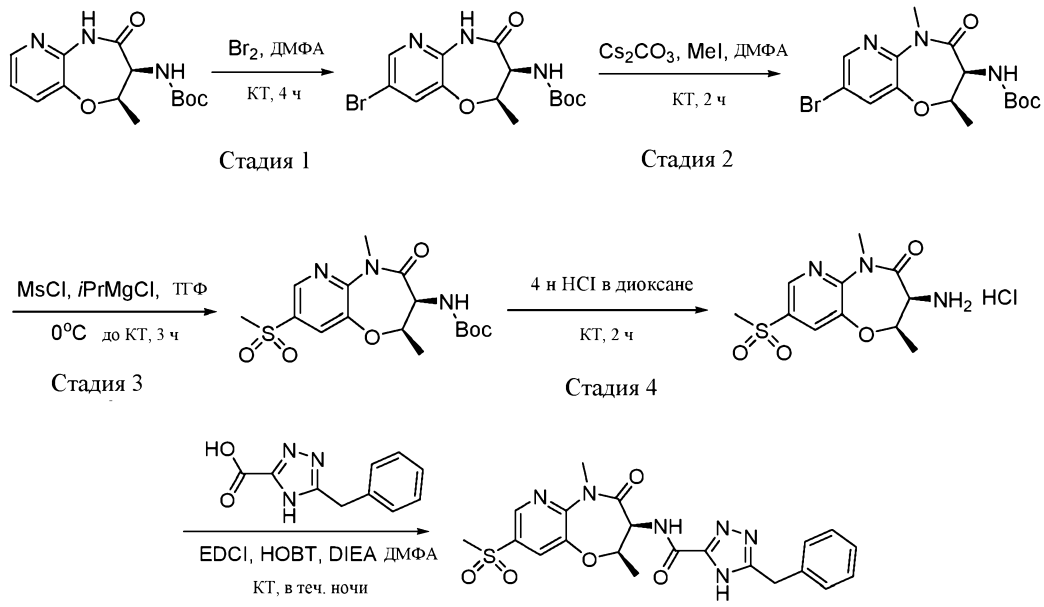
пример 145B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,41 (dd, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 4H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H). ЖХ-МС (метод X): m/z=404,00 $[M+H]^+$, 1,179 мин.

Пример 146. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,33 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 6H), 4,84-4,65 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,1 $[M+H]^+$, 1,531 мин.

Пример 147. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-8-(метилсульфонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

Стадия 3 Стадия 4

Стадия 5

Стадия 1. Получение трет-бутил-(2R,3S)-8-бром-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Бром (1,63 г, 10,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (1,0 г, 3,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (900 мг, 71%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=372,0 $[M+H]^+$, 1,283 мин.

Стадия 2. Получение трет-бутил-(2R,3S)-8-бром-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Подметан (306 мг, 2,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(2R,3S)-8-бром-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (800 мг, 2,2 ммоль) и карбоната цезия (703 мг, 2,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/6) с получением титульного соединения (650 мг, 79%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=330,0 $[M+H-56]^+$, 1,408 мин.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(2R,3S)-2,5-диметил-8-(метилсулъфонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Раствор хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране (2,0 М, 0,52 мл, 1,04 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(2R,3S)-8-бром-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (200 мг, 0,52 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°С с последующим добавлением метансульфонилхлорида (60 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (55 мг, 28%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод С): m/z=330,1 $[M+H-56]^+$, 1,208 мин.

Стадия 4. Получение гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2,5-диметил-8-(метилсульфонил)-2,3-дигидропиридо-[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

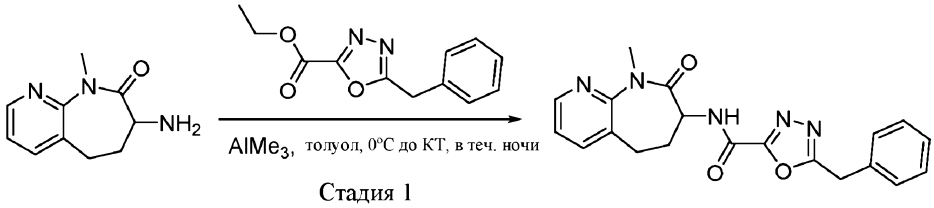
К перемешиваемой смеси трет-бутил-(2R,3S)-2,5-диметил-8-(метилсульфонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (55 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (46 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества, которое использовали напря-

мую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=286,1 $[M+H]^+$, 0,783 мин.

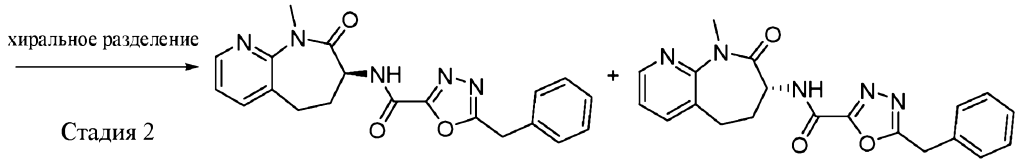
Стадия 5. Получение 5-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-8-(метилсульфонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,40 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,36-7,21 (m, 5H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=471,1 $[M+H]^+$, 1,519 мин.

Пример 148A и 148B. (S)-5-Бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Стадия 1. Получение 5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 52% B за 4 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 4 мин с получением титульного соединения (20 мг, 14,2%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=378,1 $[M+H]^+$, 1,492 мин.

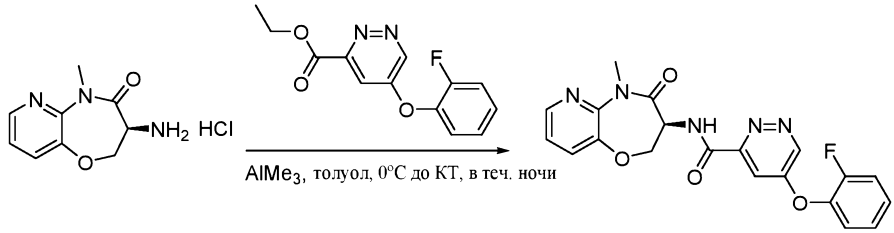
Стадия 2. Получение (S)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (R)-5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 5-бензил-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (20 мг) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAKIA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан; подвижная фаза B: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 12 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 7,106; Rt 2: 9,363 мин, с получением титульных соединений:

пример 148A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,44 (dd, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,26 (m, 6H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,41-2,97 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=378,1 $[M+H]^+$, 1,492 мин;

пример 148B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,41 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,21 (m, 6H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,64-2,45 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=378,1 $[M+H]^+$, 1,496 мин.

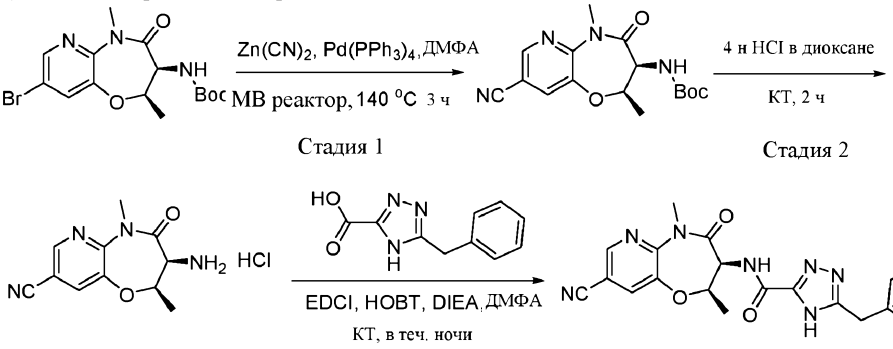
Пример 149. (S)-5-(2-фторфенокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиридазин-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока:

20 мл/мин; градиент: от 40% B до 60% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,45-9,42 (m, 2H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,22 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,91-4,74 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,32 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=410,1 $[M+H]^+$, 2,765 мин.

Пример 150. 5-Бензил-N-((2R,3S)-8-циано-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение трет-бутил-(2R,3S)-8-циано-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо-[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата.

Тетракис(трифенилфосфанил)палладий (60 мг, 0,052 ммоль) добавляли к суспензии цианида цинка (80 мг, 0,68 ммоль) и трет-бутил-(2R,3S)-8-бром-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (200 мг, 0,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 140°C под микроволновым излучением и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (110 мг, 64%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=277,1 $[M+H-56]^+$, 1,300 мин.

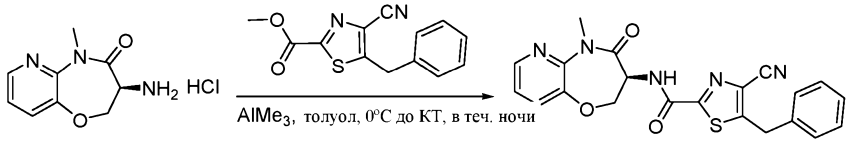
Стадия 2. Получение гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-8-карбонитрила.

К раствору трет-бутил-(2R,3S)-8-циано-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (68 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 M, 2 мл, 8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (55 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (метод C): m/z=233,1 $[M+H]^+$, 0,825 мин.

Стадия 3. Получение 5-бензил-1H-((2R,3S)-8-циано-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

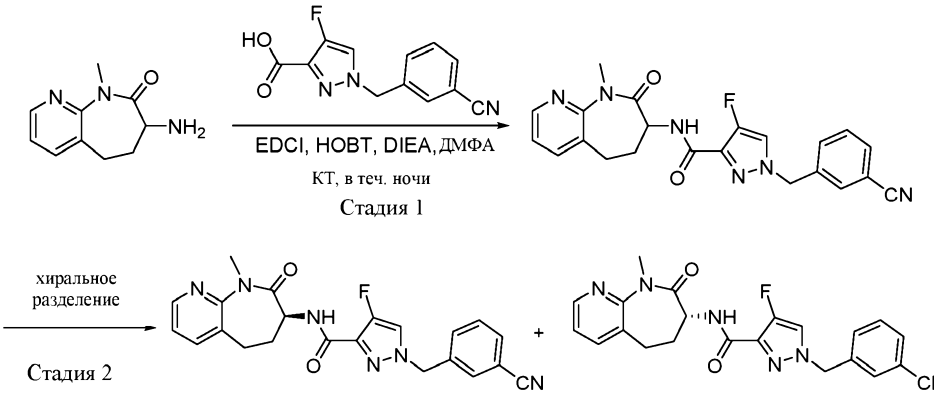
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 5,08-5,01 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод F): m/z=418,0 $[M+H]^+$, 1,187 мин.

Пример 151. (S)-5-Бензил-4-циано-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,35 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,43-7,26 (m, 6H), 4,98 (dd, J=11,5, 7,4 Гц, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=420,3 $[M+H]^+$, 1,503 мин.

Пример 152A и 152B. (R)-1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и (S)-1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения (65 мг, 60%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод D): m/z=419,1 $[M+H]^+$, 1,508 мин.

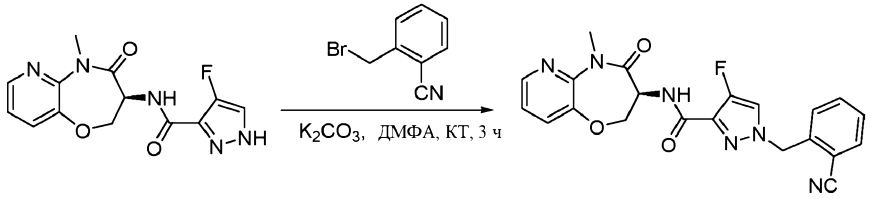
Стадия 2. Получение (R)-1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (S)-1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер).

Рацемат 1-(3-цианобензил)-4-фтор-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (65 мг, 0,16 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 60% B до 60 B% за 20 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 12,92 мин; Rt 2: 16,60 мин, с получением титульных соединений:

пример 152A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,43-2,25 (m, 2H). ЖХ-МС (метод F): m/z=419,0 $[M+H]^+$, 1,070 мин;

пример 152B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H). ЖХ-МС (метод F): m/z=419,1 $[M+H]^+$, 1,071 мин.

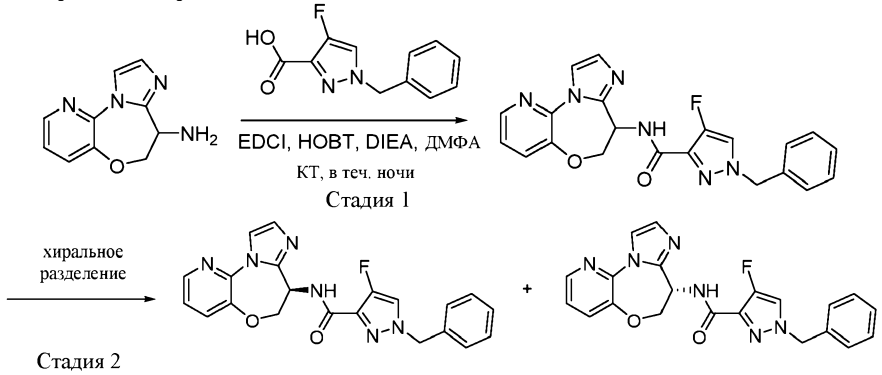
Пример 153. (S)-1-(2-Цианобензил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



2-(Бромметил)бензонитрил (39 мг, 0,20 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (50 мг, 0,16 ммоль) и карбоната калия (68 мг, 0,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,35 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,56 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,01 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=11,5, 9,9 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=421,3 $[M+H]^+$, 1,201 мин.

Пример 154A и 154B. (R)-1-Бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид и (S)-1-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-

7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения (16 мг, 33,0%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=405,2 $[M+H]^+$, 0,954 мин.

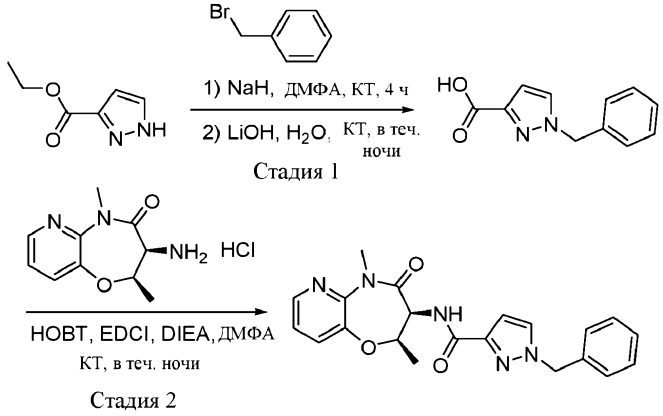
Стадия 2. Получение (S)-1-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо [1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (первый элюирующий изомер) и (R)-1-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (второй элюирующий изомер)

Рацемат 1-бензил-N-(6,7-дигидроимидазо[1,2-d]пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида (16 мг, 0,039 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 2×25 см; подвижная фаза A: гексан: ДХМ=5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 26 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 3,96 мин; Rt 2: 6,18 мин, с получением титульных соединений:

пример 154A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,25-8,22 (m, 2H), 7,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 7,07 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47-4,44 (m, 2H). ЖХ-МС (метод T): m/z=405,2 $[M+H]^+$, 1,063 мин;

пример 154B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,25-8,22 (m, 2H), 7,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 7,07 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47-4,44 (m, 2H). ЖХ-МС (метод T): m/z=405,2 $[M+H]^+$, 1,069 мин.

Пример 155. 1-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 1-бензил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

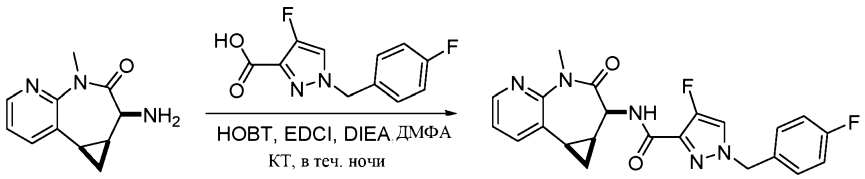
Гидрид натрия (96 мг, 4 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (280 мг, 2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с последующим добавлением (бромметил)бензола (340 мг, 2 ммоль). После перемешивания в течение еще 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой (5 мл). Добавляли гидроксид лития (96 мг, 4 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, pH доводили до 6 при помощи хлористоводородной кислоты (2н., 20 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 4,9 мин с получением ти-

тульного соединения (220 мг, 54,4%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=202,9 $[M+H]^+$, 0,855 мин.

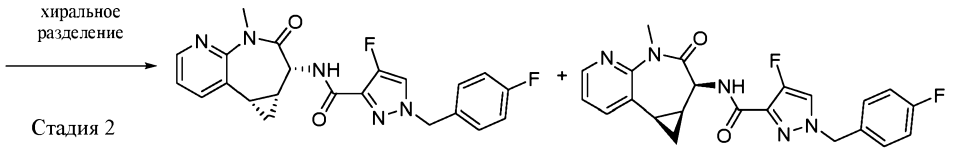
Стадия 2. Получение 1-бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 75% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 3,3 мин с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,99-4,89 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=392,1 $[M+H]^+$, 2,961 мин.

Пример 156A и 156B. 4-Фтор-1-(4-фторбензил)-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и 4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

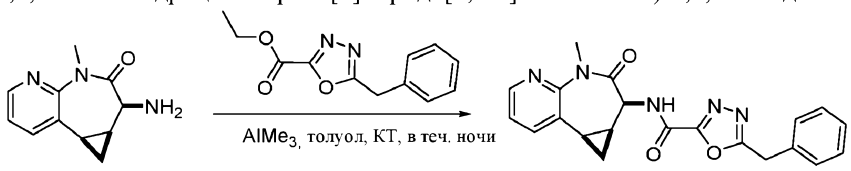
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 19 мл/мин; градиент: от 35% B до 35% B за 18,5 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 13,00; Rt 2: 15,67, с получением титульных соединений:

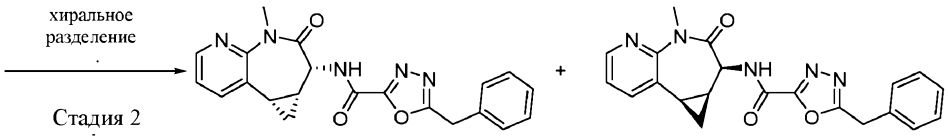
пример 156A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,35 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=424,1 $[M+H]^+$, 1,658 мин;

пример 156B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,35 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=424,1 $[M+H]^+$, 1,664 мин.

Пример 157A и 157B. 5-Бензил-N-((1aR,2R,8bS)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и 5-бензил-N-((1aS,2S,8bR)-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

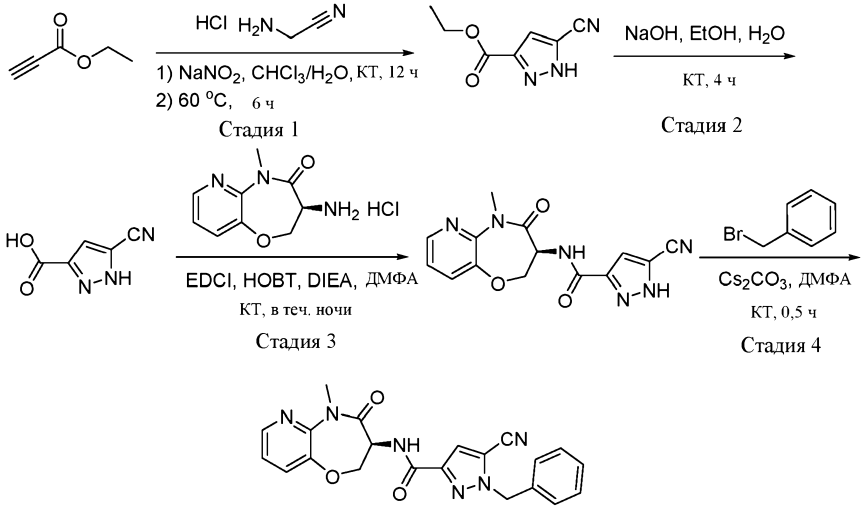
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AS-H, 2,0 см I.D × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 16 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 8,212; Rt 2: 10,554, с получением титульных соединений:

пример 157A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,48 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 6H), 4,42 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 2H). ЖХ-МС (метод X): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 2,745 мин;

пример 157B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,47 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=6,6, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,21 (m, 6H), 4,43 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 1,533 мин.

Пример 158. (S)-1-Бензил-5-циано-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-5-циано-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Нитрит натрия (10,56 г, 153 ммоль) добавляли к смеси этилпропиолата (5,00 г, 51,1 ммоль) и гидрохлорида 2-аминоацетонитрила (9,44 г, 102 ммоль) в хлороформе (150 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение еще 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/9) с получением титульного соединения (2,90 г, 35%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=166,1$[M+H]^+$, 1,032 мин.

Стадия 2. Получение 5-циано-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксида натрия в воде (2 M, 30 мл, 60 ммоль) добавляли к смеси этил-5-циано-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,5 г, 9,09 ммоль) в этаноле (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После удаления этанола под пониженным давлением, значение pH раствора доводили до 3-4 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1 M, 100 мл, 100 ммоль). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (400 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,89 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,15 (s, 1H).

Стадия 3. Получение (S)-5-циано-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4] оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

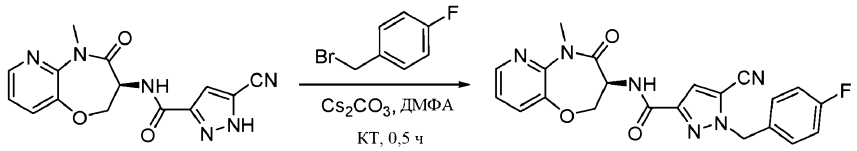
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (180 мг, 53%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=313,2$[M+H]^+$, 0,749 мин.

Стадия 4. Получение ((S)-1-бензил-5-циано-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Карбонат цезия (80 мг, 0,25 ммоль) добавляли к смеси (S)-5-циано-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (60 мг, 0,19 ммоль) и (бромметил)бензола (39 мг, 0,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безвод-

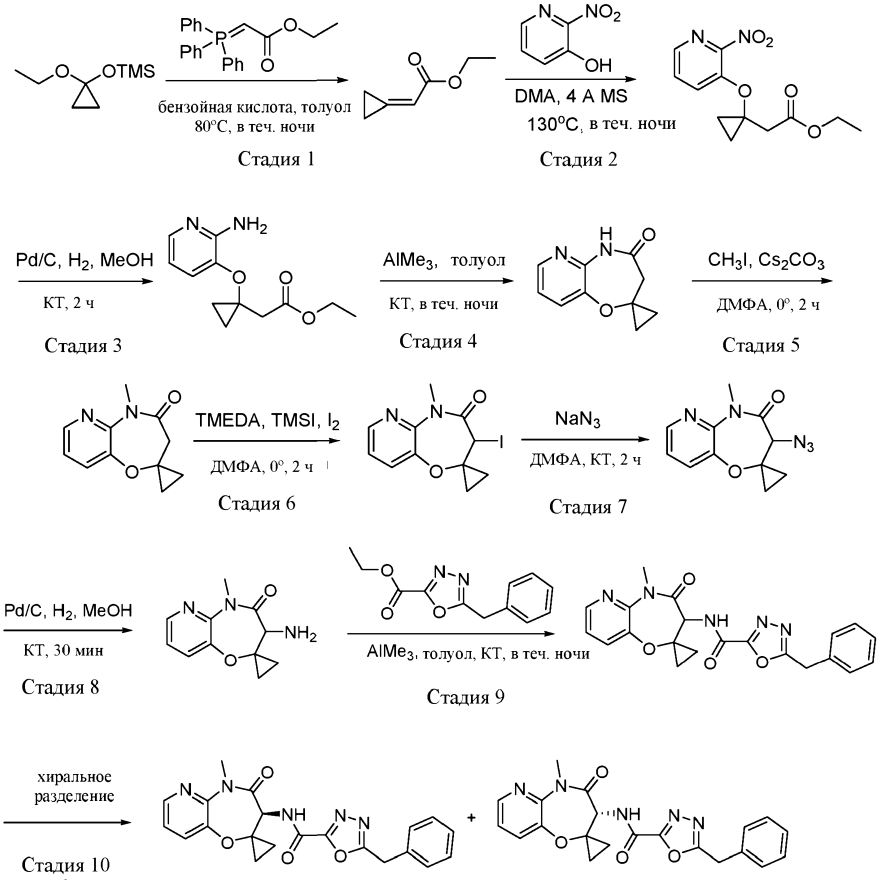
ным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% муравьиная кислота); подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 45% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=403,2 $[M+H]^+$, 1,412 мин.

Пример 159. (S)-5-Циано-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 158, стадия 4, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 60% B за 12 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=421,1 $[M+H]^+$, 1,433 мин.

Пример 160A и 160B. (S)-5-Бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и (R)-5-бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-2-циклопропилиденацетата.

Этил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (52 г, 149,42 ммоль) добавляли к смеси (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (20 г, 114,94 ммоль) и бензойной кислоты (1,83 г, 14,95 ммоль) в толуоле (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (2,1 г, 14%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=127,2 $[M+H]^+$, 0,886 мин.

Стадия 2. Получение этил-2-(1-((2-нитропиридин-3-ил)окси)циклопропил)ацетата.

2-Нитропиридин-3-ол (3,36 г, 24,00 ммоль) добавляли к смеси этил-2-циклопропилиденацетата (1,00 г, 7,93 ммоль) и молекулярных сит диаметром 4Å (2,80 г) в диметилацетамиде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл) и промывали водным раствором гидроксида натрия (0,2 М, 3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан /петролейный эфир, 2/1) с получением титульного соединения (450 мг, 21%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=267,2 $[M+H]^+$, 0,935 мин.

Стадия 3. Получение этил-2-(1-((2-аминопиридин-3-ил)окси)циклопропил)ацетата.

Смесь этил-2-(1-((2-нитропиридин-3-ил)окси)циклопропил)ацетата (800 мг, 3,00 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 80 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (650 мг, 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=237,1 $[M+H]^+$, 0,587 мин.

Стадия 4. Получение 3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она.

Раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 5,3 мл, 10,55 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси этил-2-(1-((2-аминопиридин-3-ил)окси)циклопропил)ацетата (500 мг, 2,11 ммоль) в толуоле (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/3) с получением титульного соединения (290 мг, 72%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=191,1 $[M+H]^+$, 0,704 мин.

Стадия 5. Получение 5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она.

Йодметан (178 мг, 1,26 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она (200 мг, 1,05 ммоль) и карбоната цезия (341 мг, 1,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3/17) с получением титульного соединения (150 мг, 69%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=205,1 $[M+H]^+$, 0,767 мин.

Стадия 6. Получение 3'-йод-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она.

N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (0,49 г, 4,25 ммоль) добавляли к смеси 5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она (0,18 г, 0,85 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C с последующим добавлением йодтриметилсилана (1,70 г, 8,50 ммоль) по каплям за 20 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем к смеси добавляли раствор йода (0,32 г, 1,25 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 0°C, гасили добавлением водным раствором тиосульфата натрия (5%, 20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (280 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=330,8 $[M+H]^+$, 0,946 мин.

Стадия 7. Получение 3'-азидо-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4] оксазепин]-4'(5'H)-она.

Азид натрия (109 мг, 1,68 ммоль) добавляли к смеси 3-йод-5-метил-3H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она (280 мг, 0,84 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (70 мг, 33%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=246,0 $[M+H]^+$, 0,925 мин.

Стадия 8. Получение 3'-амино-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4] оксазепин]-4'(5'H)-она.

Смесь 3'-Азидо-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-4'(5'H)-она (70 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 10 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали через Целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (50 мг, 78%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС

(метод S): m/z=220,2 $[M+H]^+$, 0,690 мин.

Стадия 9. Получение 5-бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (42 мг, 45%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=406,0 $[M+H]^+$, 1,024 мин.

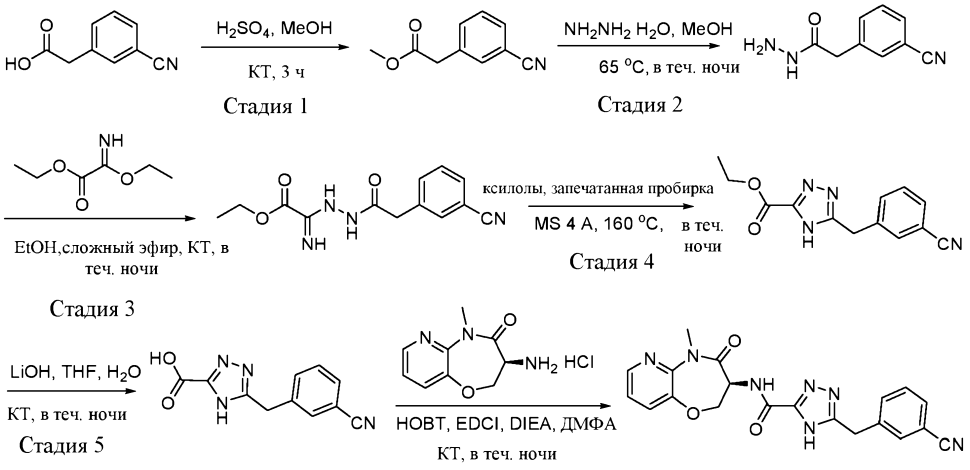
Стадия 10. Получение (S)-5-бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида и (R)-5-бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

Рацемат 5-бензил-N-(5'-метил-4'-оксо-4',5'-дигидро-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[3,2-b][1,4]оксазепин]-3'-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (42 мг, 0,10 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 14 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 12,359; Rt 2: 20,087, с получением титульных соединений:

Пример 160A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 6H), 5,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,16-1,02 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 2,745 мин.

Пример 160B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 6H), 5,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,16-1,03 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=406,1 $[M+H]^+$, 1,652 мин.

Пример 161. (S)-5-(3-цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-2-(3-цианофенил)ацетата.

Серную кислоту (98%, 2,0 мл) добавляли к смеси 2-(3-цианофенил)уксусной кислоты (3,5 г, 22,0 ммоль) в метаноле (80 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (3,30 г, 87%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=176,2 $[M+H]^+$, 0,504 мин.

Стадия 2. Получение 2-(3-цианофенил)ацетогидразида.

Гидразингидрат (80%, 3,3 мл, 85,0 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-цианофенил)ацетата в метаноле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи и затем концентрировали под пониженным давлением. Осадок разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного титульного соединения (2,4 г, 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=176,2 $[M+H]^+$, 0,506 мин.

Стадия 3. Получение этил-2-(2-(2-(3-цианофенил)ацетил)гидразинил)-2-иминоацетата.

Этил-2-этокси-2-иминоацетат (1,82 г, 12,6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(3-цианофенил)ацетогидразида (2,0 г, 11,5 ммоль) в этаноле (20 мл) и диэтиловом эфире (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Белое твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали диэтиловым эфиром с получением титульного соединения (2,88 г, 92%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=275,1 $[M+H]^+$, 0,913 мин.

Стадия 4. Получение этил-5-(3-цианобензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Молекулярные сита диаметром 4Å (50 мг) добавляли к смеси этил-2-(2-(2-(3-цианофенил)-ацетил)гидразинил)-2-иминоацетата (1,0 г, 3,65 ммоль) в ксилоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение ночи в запечатанной пробирке и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (500 мг, 54%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=257,2 $[M+H]^+$, 0,767 мин.

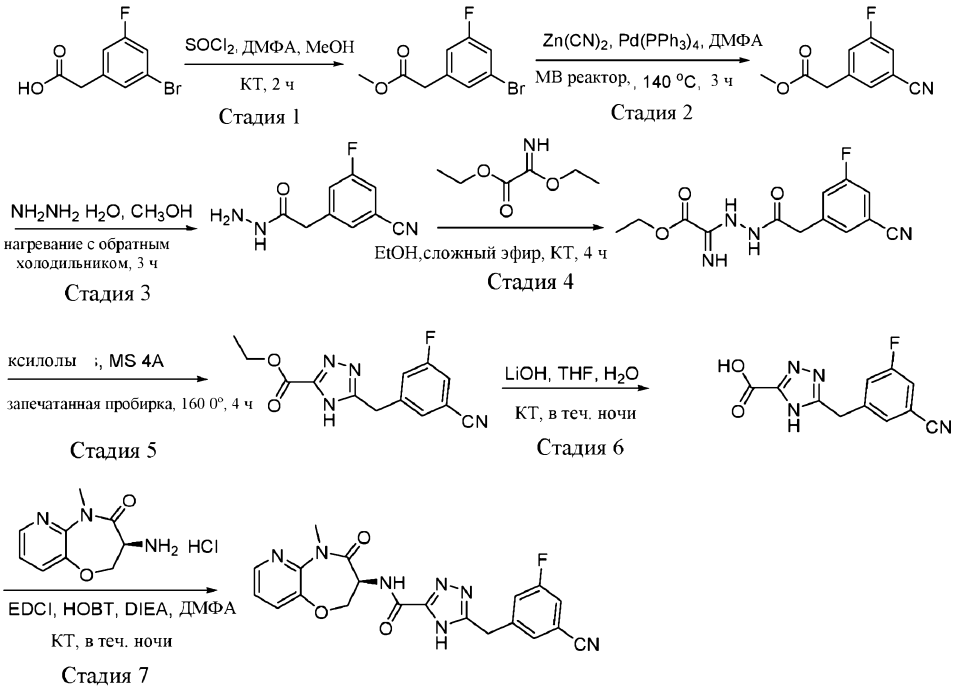
Стадия 5. Получение 5-(3-цианобензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксид лития (94 мг, 4,0 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору этил-5-(3-цианобензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (500 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (430 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=229,1 $[M+H]^+$, 0,816 мин.

Стадия 6. Получение (S)-5-(3-цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 45% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,53 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=404,2 $[M+H]^+$, 1,095 мин.

Пример 162. (S)-5-(3-циано-5-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение метил-2-(3-бром-5-фторфенил)ацетата.

Тионилхлорид (4,26 г, 35,8 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси метил-2-(3-бром-5-фторфенил)уксусной кислоты (2,6 г, 11,93 ммоль) в метаноле (30 мл), с последующим добавлением N,N-диметилформамида (две капли). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/8) с получением титульного соединения (2,79 г, 92,2%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=247,1 $[M+H]^+$, 1,079 мин.

Стадия 2. Получение метил-2-(3-циано-5-фторфенил)ацетата.

Тетракис(трифенилфосфанил)палладий (1,2 г, 1,05 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-бром-5-фторфенил)ацетата (2,6 г, 10,5 ммоль) и дицианоцинка (1,64 г, 14,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 140°C при помощи микроволнового излучения и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилаце-

тат/петролейный эфир, 1/10) с получением титульного соединения (1,12 г, 54%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=194 $[M+H]^+$, 0,914 мин.

Стадия 3. Получение 2-(3-циано-5-фторфенил)ацетогидразида.

Гидразингидрат (1,45 г, 29 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(3-циано-5-фторфенил)ацетата (1,12 г, 5,80 ммоль) в метаноле (20 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником, перемешивали в течение 3 ч и концентрировали под высоким вакуумом. Осадок разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения (0,92 г, 82,2%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=194 $[M+H]^+$, 0,30 мин.

Стадия 4. Получение этил-2-(2-(2-(3-циано-5-фторфенил)ацетил)гидразинил)-2-иминоацетата.

Этил-2-этокси-2-иминоацетат (692 мг, 4,77 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(3-циано-5-фторфенил)ацетогидразида (910 мг, 4,77 ммоль) в этаноле (5 мл) и диэтиловом эфире (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (160 мг, 80,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=293 $[M+H]^+$, 0,727 мин.

Стадия 5. Получение этил-5-(3-циано-5-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Смесь этил-2-(2-(2-(3-циано-5-фторфенил)ацетил)гидразинил)-2-иминоацетата (1 г, 3,42 ммоль) и молекулярных сит диаметром 4Å в ксилолах (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при 160°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения (0,75 г, 79,5%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=275,0 $[M+H]^+$, 0,811 мин.

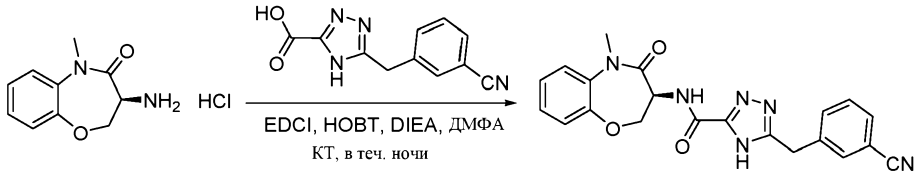
Стадия 6. Получение 5-(3-циано-5-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (79,2 мг, 3,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-5-(3-циано-5-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (140 мг, 0,78 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1 М, 20 мл, 20 ммоль), и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (250 мг, неочищенное) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=247,0 $[M+H]^+$, 0,633 мин.

Стадия 7. Получение (S)-5-(3-циано-5-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

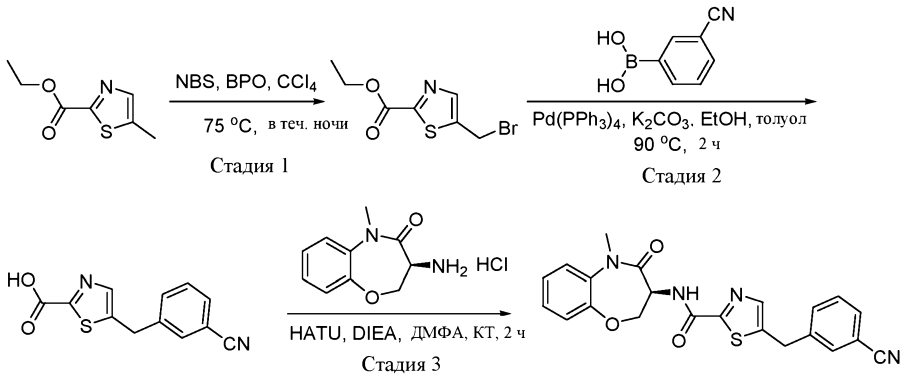
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); фаза B: MeCN (от 20 до 80% за 12 мин); Детектор, УФ 220 & 254 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,33 (dd, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 4,91-4,71 (m, 2H), 4,45-4,48 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=422,1 $[M+H]^+$, 1,367 мин.

Пример 163. (S)-5-(3-Цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD 19×150 мм 5 мкм 10 нм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B от 75% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,34 мин: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 3H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). ЖХМС (метод D): m/z=403,1 $[M+H]^+$, 1,367 мин.

Пример 164. (S)-5-(3-Цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-5-(бромметил)тиазол-2карбоксилата.

Пероксид бензоила (6 мг, 0,02 ммоль) добавляли к смеси этил-5-метилтиазол-2-карбоксилата (420 мг, 2,45 ммоль) и N-бромсукцинимида (459 мг, 2,58 ммоль) в тетрахлорметане (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C в атмосфере азота, гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/2) с получением титульного соединения (300 мг, 48,8%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=252,3 $[M+H]^+$, 0,928 мин.

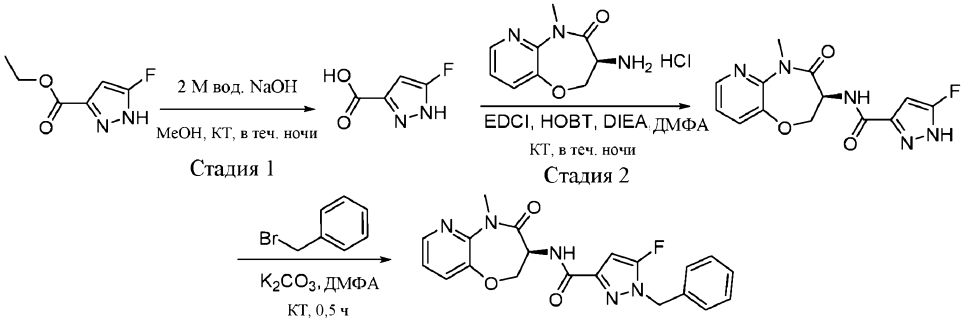
Стадия 2. Получение 5-(3-цианобензил)тиазол-2карбоновой кислоты.

Тетракис(трифенилфосфина)палладий (28 мг, 0,02 ммоль) добавляли к смеси этил-5-(бромметил)тиазол-2карбоксилата (300 мг, 1,20 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (194 мг, 1,32 ммоль) и карбоната калия (190 мг, 1,37 ммоль) в толуоле/этаноле (5 мл/5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (30 мл), значение pH полученного раствора доводили до 3 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1 М, 50 мл, 50 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (100 мг, 34,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=245,2 $[M+H]^+$, 1,208 мин.

Стадия 3. Получение (S)-5-(3-цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b] [1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-2-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов B, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 65% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 3H), 4,88-4,75 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=419,2 $[M+H]^+$, 3,361 мин.

Пример 165. (S)-1-Бензил-5-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 5-фтор-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Раствор гидроксида натрия (2 М, 0,63 мл, 1,26 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-5-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (100 мг, 0,63 ммоль) в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления метанола под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=5 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали

под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, 97%) в виде твердого белого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,67 (s, 1H), δ 13,49 (s, 1H), δ 6,47 (dd, J=6,3, 2,2 Гц, 1H).

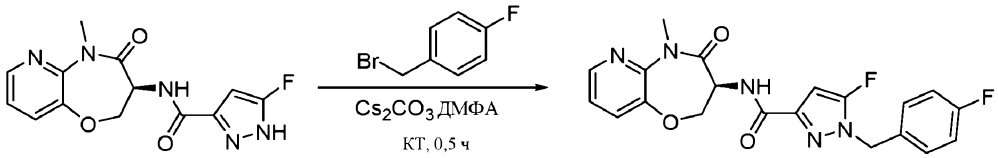
Стадия 2. Получение (S)-5-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4] оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (100 мг, 56,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=306,1 $[M+H]^+$, 0,898 мин.

Стадия 3. Получение (S)-1-бензил-5-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

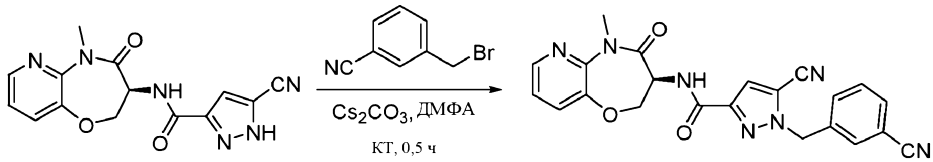
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 158, стадия 4, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза: фаза A: Вода (0,05% ТФУ), фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,30 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 6,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96 (dd, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=11,6, 9,8 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=396,1 $[M+H]^+$, 1,659 мин.

Пример 166. (S)-5-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



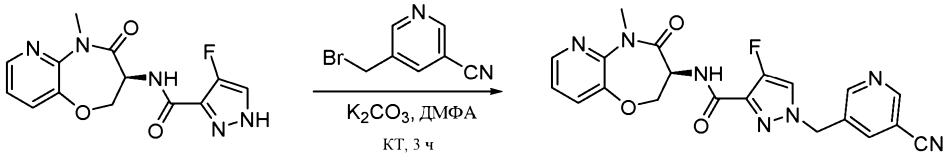
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 158, стадия 4, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% B до 55% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,30 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,14-7,01 (m, 2H), 6,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,96 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=11,5, 9,8 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=414,1 $[M+H]^+$, 1,667 мин.

Пример 167. (S)-5-циано-1-(3-цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 158, стадия 4, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=428,1 $[M+H]^+$, 1,320 мин.

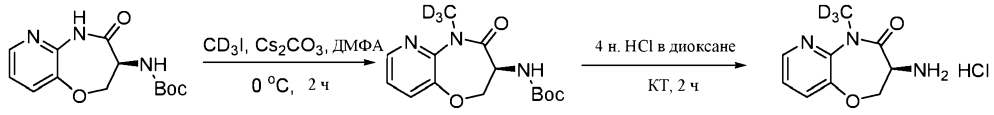
Пример 168. (S)-1-((5-Цианопиридин-3-ил)метил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



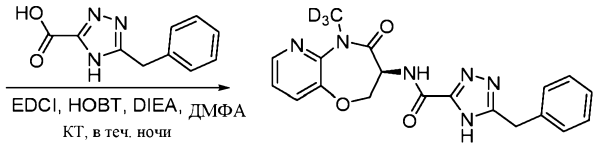
5-(Бромметил)никотинонитрил (35 мг, 0,18 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (45 мг, 0,15 ммоль) и карбоната калия (62 мг, 0,45 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 158, стадия 4, очищали при помощи

Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 50% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,5 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,91 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,19 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,02 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,5, 9,9 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=422,0 $[M+H]^+$, 1,328 мин.

Пример 169. (S)-5-Бензил-N-(5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение (S)-трет-бутил-(5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо [3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Тридейтерированный йодметан (233,5 мг, 1,61 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (450 мг, 1,61 ммоль) и карбоната цезия (629,2 мг, 1,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (360 мг, 75,5%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=297,2 $[M+H]^+$, 0,903 мин.

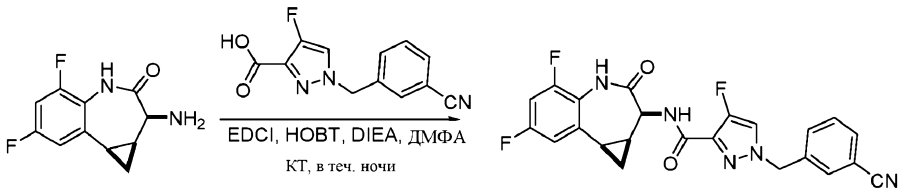
Стадия 2. Получение гидрохлорида (S)-3-амино-5-тридейтериометил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

(S)-трет-бутил-(5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат (200 мг, 0,68 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (140 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод E): m/z=197,1 $[M+H]^+$, 0,761 мин.

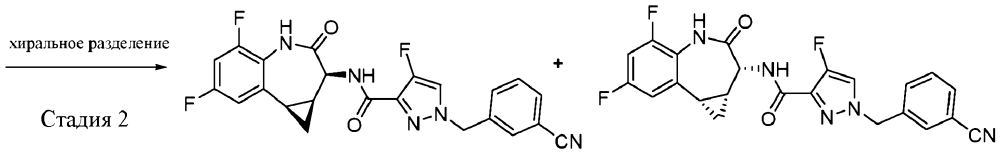
Стадия 3. Получение (S)-5-бензил-N-(5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо [3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4CO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,33 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,22 (m, 6H), 5,02 (dd, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,5, 9,9 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=382,1 $[M+H]^+$, 1,371 мин.

Пример 170A и 170B. 1-(3-Цианобензил)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид и 1-(3-цианобензил)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

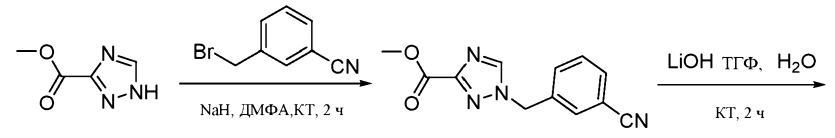
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. TCX (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: (R,R)WHELK-O1 5/100 Kromasil, 2,11 см × 25 см (5 мкм); подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 60% B до 60% B за 22 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 14,06; Rt 2: 18,79, с получением титульных соединений:

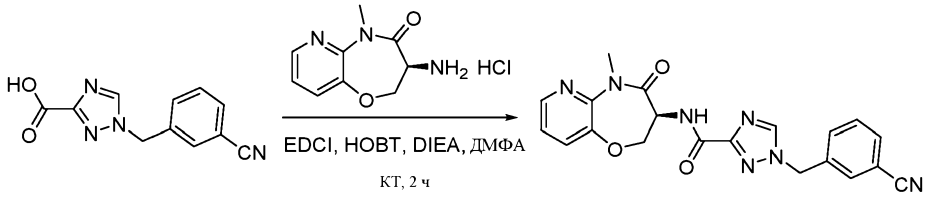
пример 170A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,88 (d, J=4,4, Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=452,1 $[M+H]^+$, 1,627 мин;

пример 170B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,88 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=452,1 $[M+H]^+$, 2,781 мин.

Пример 171. (S)-1-(3-Цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Стадия 1. Получение метил-1-(3-цианобензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата.

Гидрид натрия (60%, 0,38 г, 9,5 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (1,0 г, 7,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, с последующим добавлением 3-(бромметил)бензонитрила (1,69 г, 8,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (600 мг, 31,5%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=243,1 $[M+H]^+$, 0,925 мин.

Стадия 2. Получение 1-(3-цианобензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты.

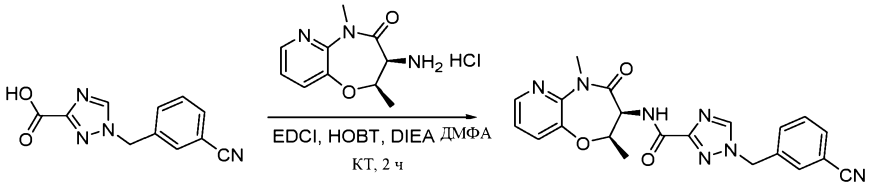
Раствор гидроксида лития (360 мг, 15,0 ммоль) в воде (10 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(3-цианобензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (600 мг, 2,48 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=7 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (250 мг, 17,7%) в

виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод X): m/z=229,1 $[M+H]^+$, 1,227 мин.

Стадия 3. Получение (S)-1-(3-цианобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида.

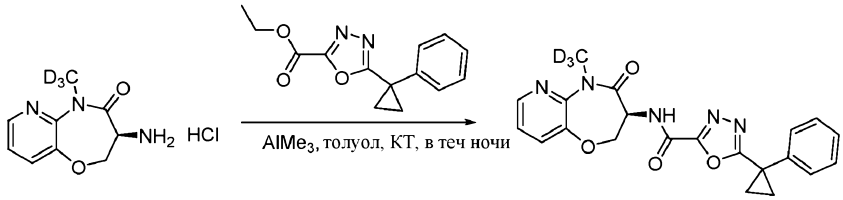
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 45% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,33 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,77-7,64 (m, 4H), 7,57 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,03 (dd, J=11,7, 7,3 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=9,9, 7,1 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=11,2, 9,6 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=404,2 $[M+H]^+$, 1,371 мин.

Пример 172. 1-(3-Цианобензил)-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



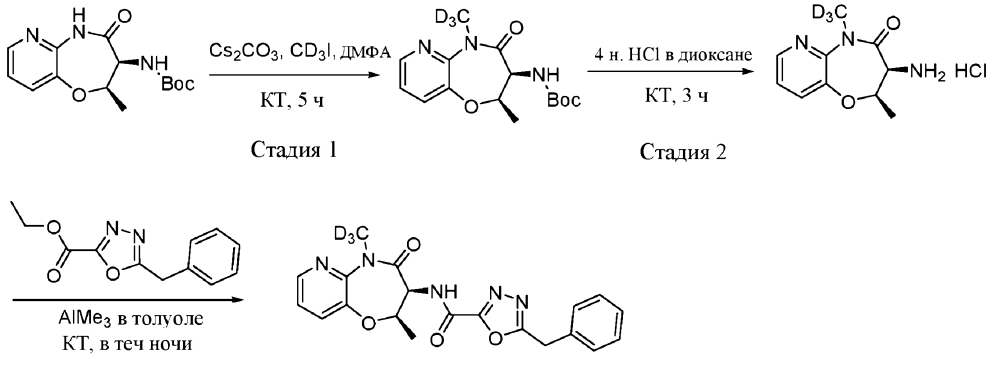
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 75% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6,25 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,78-7,65 (m, 4H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,07-5,01 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,38 (d, J=5,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=418,2 $[M+H]^+$, 1,477 мин.

Пример 173. (S)-N-(5-Тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза: фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,28 (m, 6H), 4,87-4,62 (m, 2H), 4,50 (dd, J=9,3, 7,1 Гц, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=409,1 $[M+H]^+$, 1,624 мин.

Пример 174. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2-метил-5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 3

Стадия 1. Получение трет-бутил-((2R,3S)-2-метил-5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата.

Тридеитерированный йодметан (124 мг, 0,85 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(2R,3S)-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-илкарбамата (250 мг, 0,85 ммоль) и карбоната цезия (278 мг, 0,85 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (230 мг, 87,1%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=311,1 $[M+H]^+$, 1,260 мин.

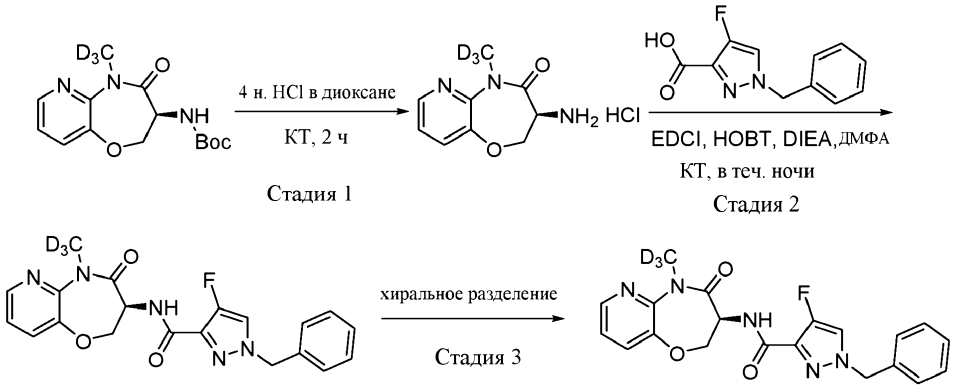
Стадия 2. Получение гидрохлорида (2R,3S)-3-амино-2-метил-5-тридейтерированный метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

Трет-бутил((2R,3S)-2-метил-5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат (100 мг, 0,32 ммоль) добавляли к раствору хлористом водороде в 1,4-диоксане (4н., 6,0 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (80 мг, 99%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=211,1 $[M+H]^+$, 0,757 мин.

Стадия 3. Получение 5-бензил-N-((2R,3S)-2-метил-5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида.

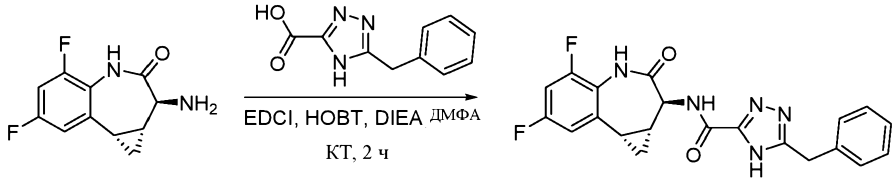
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 75% B за 7 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,85 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 6H), 4,98-4,90 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,37 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,2 $[M+H]^+$, 1,680 мин.

Пример 175. (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-тридейтериометил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



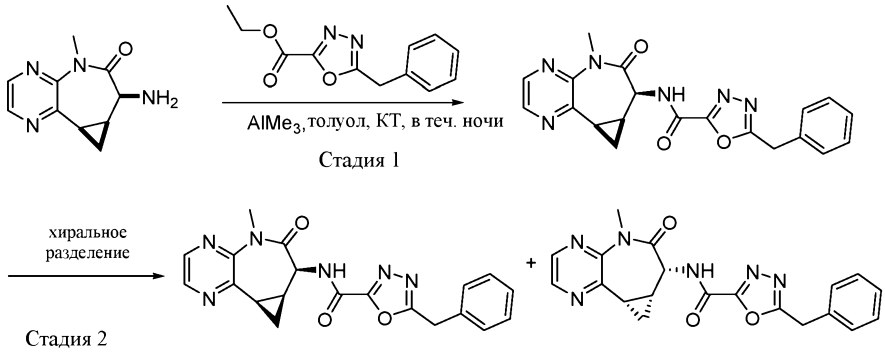
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза: фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 65% B за 7 мин; Детектор, УФ 254 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,19 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,64 (dd, J=11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=9,6, 7,4 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=399,3 $[M+H]^+$, 1,331 мин.

Пример 176. 5-Бензил-N-((1aR,2S,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Колонка: XBridge Prep OBD C18 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% B до 55% B за 7 мин; 254 нм; Rt: 6,32 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,34 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,35-7,18 (m, 7H), 4,12 (s, 2H), 3,98 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,13-1,04 (m, 1H), 0,60-0,57 (m, 1H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=410,5 $[M+H]^+$, 1,773 мин.

Пример 177A и 177B. 5-Бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и 5-бензил-N-((7R,7aR,8aS)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



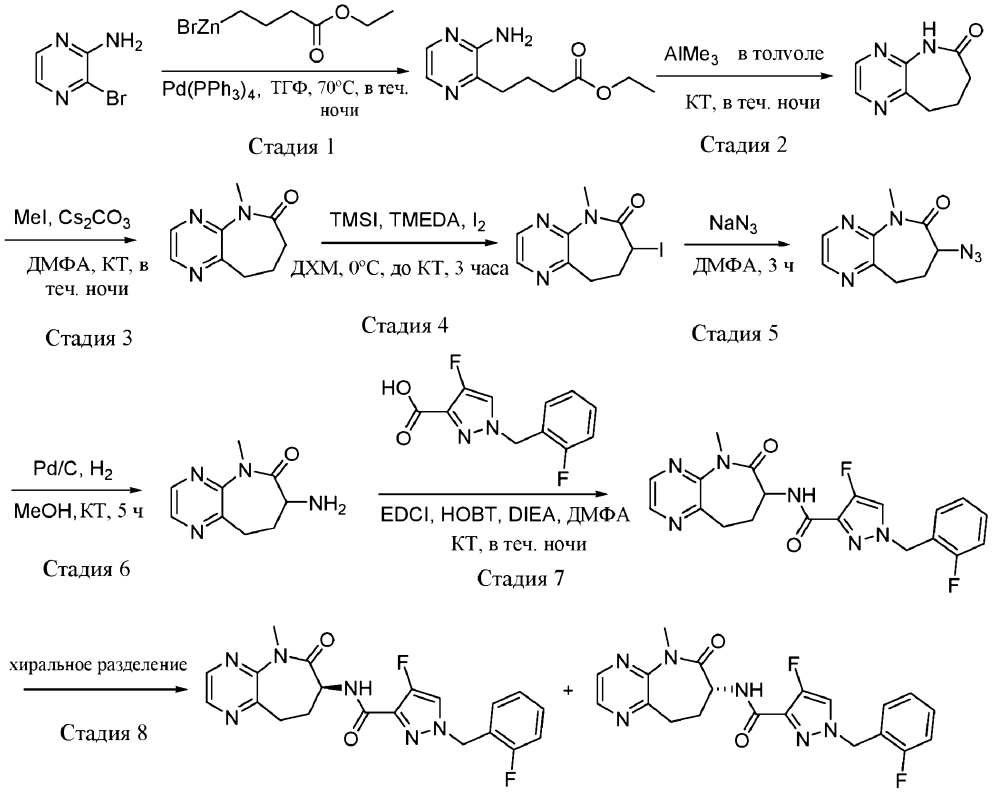
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики, описанной в примере 54, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат 5-бензил-N-(цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (40 мг, 0,10 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 250×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 26 мин; 220/254 нм; Rt 1: 19,32; Rt 2: 23,55 с получением титульных соединений:

пример 177A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,42-8,37 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H). ЖХМС (метод D): m/z=391,1 $[M+H]^+$, 1,231 мин;

пример 177B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,42-8,37 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=391,1 $[M+H]^+$, 1,225 мин.

Пример 178A и 178B. (S)-4-Фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и (R)-4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение этил-4-(3-аминопиразин-2-ил)бутаноата.

Раствор (4-этокси-4-оксобутил)цинк(II) бромида в тетрагидрофуране (0,5 М, 26,0 мл, 13,0 ммоль) добавляли к смеси 3-бромпиразин-2-амина (1,0 г, 5,8 ммоль) и тетракис(трифенилфосфанил)палладия (0,67 г, 0,58 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,45 г, 37,0%) в виде светло-желтого

масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=210,2 $[M+H]^+$, 0,592 мин.

Стадия 2. Получение 8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

Раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 6,0 мл, 12,0 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-4-(3-аминопиразин-2-ил)бутаноата (450 мг, 2,2 ммоль) в толуоле (20 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (0,32 г, 91,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=164,2 $[M+H]^+$, 0,473 мин.

Стадия 3. Получение 5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

Подметан (313 мг, 2,2 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она (320 мг, 2,0 ммоль) и карбоната цезия (717 мг, 2,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/10) с получением титульного соединения (300 мг, 87,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=178,1 $[M+H]^+$, 0,570 мин.

Стадия 4. Получение 7-йод-5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

К смеси 5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она (300 мг, 1,70 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (1,97 г, 17,0 ммоль) в дихлорметане (80 мл) при 0°C по каплям добавляли йодтриметилсилан (2,38 г, 17,0 ммоль) за 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, с последующим добавлением раствора йода (0,65 г, 2,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) по каплям за 30 мин. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (450 мг, неочищенное, 87,7%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=304,1 $[M+H]^+$, 0,610 мин.

Стадия 5. Получение 7-азидо-5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

Азид натрия (290 мг, 4,47 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 7-йод-5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она (450 мг, 1,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь гасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (260 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=219,1 $[M+H]^+$, 0,600 мин.

Стадия 6. Получение 7-амино-5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-она.

7-Азидо-5-метил-8,9-дигидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-6(7H)-он (260 мг, 1,2 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 26 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением и высушивали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (200 мг, 88%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=193,1 $[M+H]^+$, 0,356 мин.

Стадия 7. Получение 4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 50% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,82 мин, с получением титульного соединения (30 мг, 28%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод O): m/z=413,1 $[M+H]^+$, 1,396 мин.

Стадия 8. Получение (S)-4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида и (R)-4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

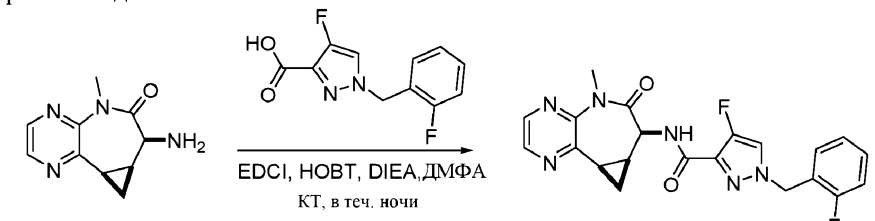
Рацемат 4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (30,0 мг, 0,07 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 30 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 17,00 мин; Rt 2: 24,16 мин, с получением титульных соединений:

пример 178A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,48 (d, J=2,8 Гц, 1H),

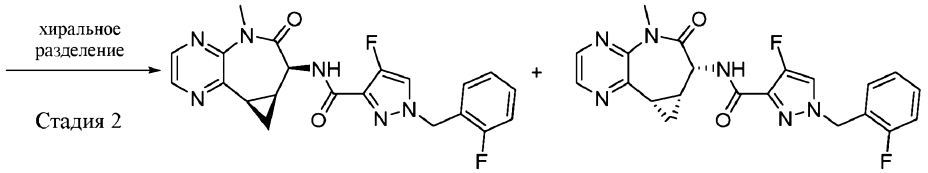
8,39 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H). ЖХ-МС (метод T): m/z=413,1 $[M+H]^+$, 1,198 мин;

пример 178B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,47 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,19-3,08 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H). ЖХ-МС (метод X): m/z=413,1 $[M+H]^+$, 2,354 мин.

Пример 179A и 179B. 4-Фтор-1-(2-фторбензил)-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и 4-фтор-1-(2-фторбензил)-N-((7R,7aR,8aS)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-ексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

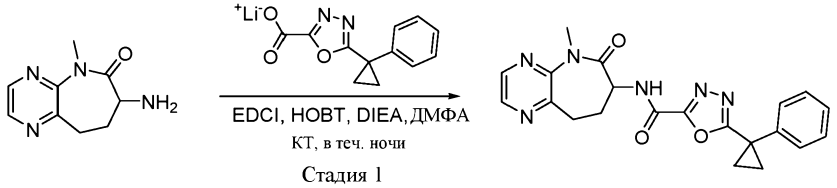
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 38 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 22,995; Rt 2: 30,882, с получением титульных соединений:

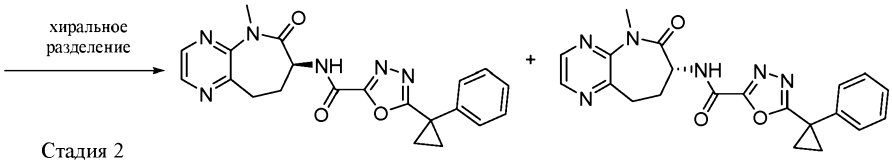
пример 179A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,30 (dd, J=2,4, 6,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=425,0 $[M+H]^+$, 1,679 мин;

пример 179B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,42 (dd, J=3,2, 6,8 Гц, 2H), 7,80 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=425,0 $[M+H]^+$, 1,684 мин.

Пример 180A и 180B. (S)-N-(5-Метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и (R)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 1/1) с получением титульного соединения.

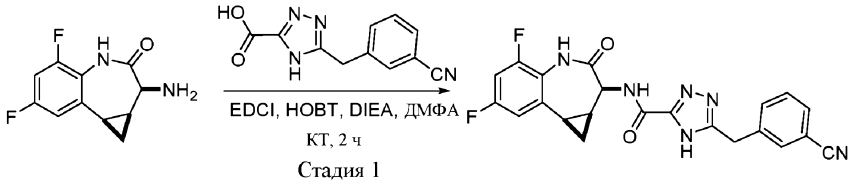
Рацемат N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (30 мг, 0.08 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан,

подвижная фаза B: MeOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 100% B до 100% B за 16 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 10,459 мин; Rt 2: 12,463 мин, с получением титульных соединений:

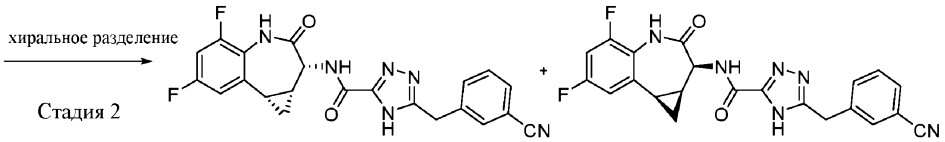
пример 180A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=405,0 $[M+H]^+$, 1,260 мин;

пример 180B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 3H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H). ЖХ-МС (метод D): m/z=405,0 $[M+H]^+$, 1,261 мин.

Пример 181A и 181B. 5-(3-Цианобензил)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и 5-(3-цианобензил)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-дифтор-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



Стадия 1



Стадия 2

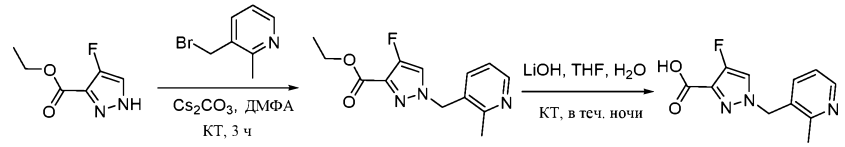
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 53% B за 8 мин; 254 & 220 нм Rt: 7,43 мин, с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества.

Рацемат разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан:ДХМ=5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 23 мин; 254 & 220 нм; Rt 1: 9,885; Rt 2: 16,633, с получением титульных соединений:

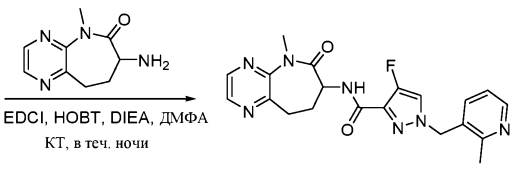
пример 181A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,71 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=435,4 $[M+H]^+$, 1,200 мин;

пример 181B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,70 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=435,1 $[M+H]^+$, 3,354 мин.

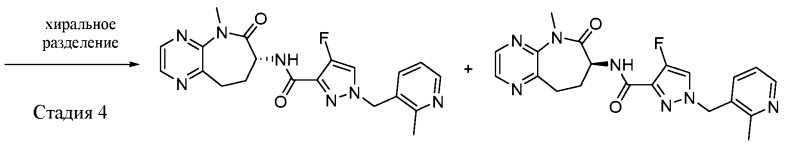
Пример 182A и 182B. (R)-4-Фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и (S)-4-фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3



Стадия 4

Стадия 1. Получение этил-4-фтор-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата.

3-(Бромметил)-2-метилпиридин (283 мг, 1,52 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 1,27 ммоль) и карбоната цезия (1,24 г, 3,80 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 1/4) с получением титульного соединения (300 мг, 90,9%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=264,1 $[M+H]^+$, 1,291 мин.

Стадия 2. Получение 4-фтор-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Гидроксид лития (82 мг, 3,42 ммоль) добавляли к смеси этил-4-фтор-1-((2-метил пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (300 мг, 1,14 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления тетрагидрофурана под пониженным давлением, полученный раствор доводили до pH=6 при помощи водного раствора хлористоводородной кислоты (1н., 10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (220 мг, неочищенное) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=236,0 $[M+H]^+$, 0,365 мин.

Стадия 3. Получение 4-фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 33% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7,28 мин, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (Метод Y): m/z=410,2 $[M+H]^+$, 0,841 мин.

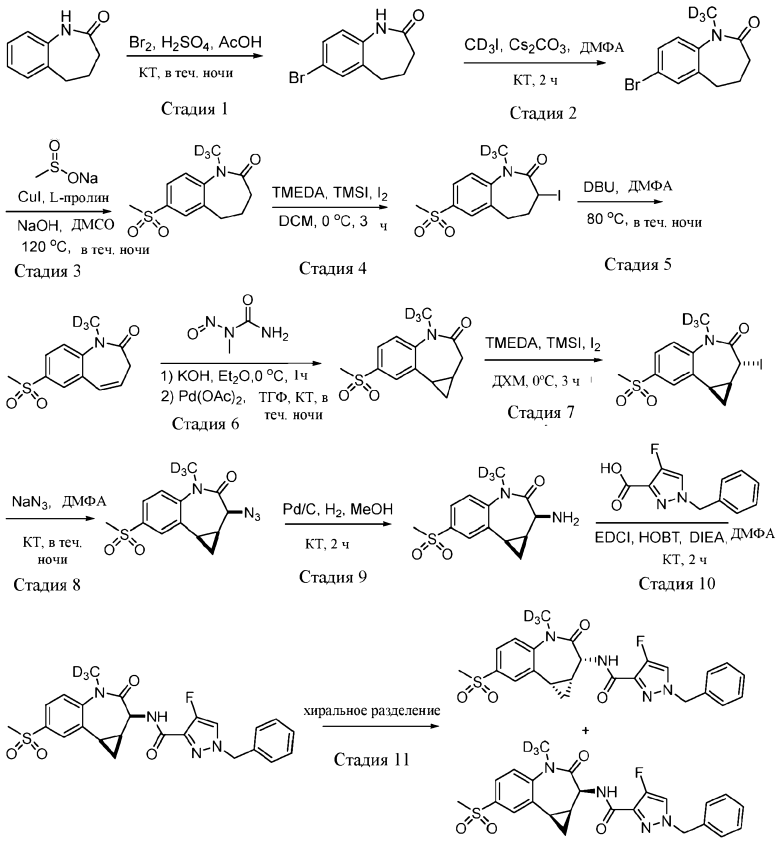
Стадия 4. Получение (R)-4-фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамида и (S)-4-фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Рацемат 4-фтор-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (40 мг, 0,10 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50 B% до 50 B% за 13 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 9,428 мин; Rt 2: 11,106 мин, с получением титульных соединений:

пример 182A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,49 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,42-8,39 (m, 2H), 7,80 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=410,0 $[M+H]^+$, 0,715 мин;

пример 182B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,49 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,42-8,39 (m, 2H), 7,80 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=410,0 $[M+H]^+$, 0,720 мин.

Пример 183A и 183B. 1-Бензил-4-фтор-N-((1aR,2R,8bS)-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид и 1-бензил-4-фтор-N-((1aS,2S,8bR)-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1. Получение 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

Раствор брома (8 мл, 155 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) по каплям добавляли к раствору 4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (10 г, 62 ммоль) и серной кислоты (5 мл) в уксусной кислоте (100 мл) при 0°C. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл), нейтрализовали гидроксидом аммония (28%, 100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир, 99/1) с получением титульного соединения (11,5 г, 77%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (метод C): m/z=240,0 $[M+H]^+$, 1,152 мин.

Стадия 2. Получение 7-бром-1 -тридейтериометил-4, 5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

Тридейтерированный йодметан (5,9 г, 41 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (9 г, 38 ммоль) и карбоната цезия (13,4 г, 41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (7,2 г, 75%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=257,1 $[M+H]^+$, 1,234 мин.

Стадия 3. Получение 1-тридейтериометил-7-(метилсулъфонил)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

Йодид меди (304 мг, 1,6 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-1-тридейтериометил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (4,1 г, 16 ммоль), L-пролина (368 мг, 3,2 ммоль), гидроксида натрия (64 мг, 1,6 ммоль) и метансульфината натрия (8,16 г, 80 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 1/20) с получением титульного соединения (2,7 г, 66%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод C): m/z=257,1 $[M+H]^+$, 0,907 мин.

Стадия 4. Получение 3-йод-1-тридейтериометил-7-(метилсулъфонил)-4,5-дигидро-1H-бензо [b]азепин-2(3H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (3,8 г, 33 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (2,7 г, 11 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C, с последующим добавлением йодтриметилсилана (6,6 г, 33 ммоль) по кап-

лям за 30 мин. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, добавляли раствор йода (4,2 г, 16,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан) с получением титульного соединения (3,5 г, 88%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод S): m/z=382,9 $[M+H]^+$, 0,826 мин.

Стадия 5. Получение 1-тридейтерированный метил-7-(метилсульфонил)-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,8 г, 25,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-йод-1-тридейтерированный метил-7-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (3,2 г, 8,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан) с получением титульного соединения (1,8 г, 85%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод T): m/z=255,2 $[M+H]^+$, 0,698 мин.

Стадия 6. Получение 4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

1-Метил-1-нитрозомочевину (7,4 г, 70 ммоль) добавляли к раствору гидроксида калия (14 г, 350 ммоль) в воде (21 мл) и сложном эфире (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем органическую фазу отделяли с получением раствора диазометана в сложном эфире (100 мл). Раствор диазометана (100 мл) по каплям добавляли к смеси 1-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (1,8 г, 7 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), с последующим добавлением смеси диацетата палладия (158 мг, 0,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,5 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод E): m/z=268,9 $[M+H]^+$, 0,757 мин.

Стадия 7. Получение транс-2-йод-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

N^1,N^1,N^2,N^2-тетраметилэтан-1,2-диамин (1,95 г, 16,8 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа [d]азепин-3(4H)-она (1,5 г, 5,6 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C, с последующим добавлением йодтриметилсилана (3,4 г, 16,8 ммоль) по каплям за 30 мин. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, добавляли раствор йода (2,1 г, 8,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, гасили добавлением водного раствора тиосульфата натрия (5%, 40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (1,6 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=394,9 $[M+H]^+$, 0,892 мин.

Стадия 8. Получение цис-2-азидо-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

Азид натрия (390 мг, 6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси транс-2-йод-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (1,6 г, 4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (800 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод S): m/z=309,9 $[M+H]^+$, 0,855 мин.

Стадия 9. Получение цис-2-амино-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она.

Раствор цис-2-азидо-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-1,1a,2,8b-тетрагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-3(4H)-она (800 мг, 2,59 ммоль) в метаноле (30 мл) гидрировали в присутствии палладиевого катализатора на углеродном носителе (10%, 100 мг) в атмосфере водорода (2-3 атм). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан) с получением титульного соединения (500 мг, 68%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (метод F): m/z=283,9 $[M+H]^+$, 0,715 мин.

Стадия 10. Получение 1-бензил-4-фтор-N-(цис-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная

фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 32% B до 55% B за 8 мин; 254 & 220 нм; Rt: 7,38 мин, с получением титульного соединения. ЖХ-МС (метод E): m/z=486,1 $[M+H]^+$, 1,037 мин.

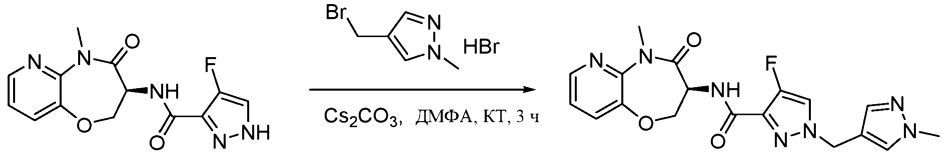
Стадия 11. Получение 1-бензил-4-фтор-N-((1aR,2R,8bS)-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a, 2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида и 1-бензил-4-фтор-N-((1aS,2S,8bR)-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Рацемат 1-бензил-4-фтор-N-(цис-4-тридейтериометил-7-(метилсульфонил)-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAKIA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 22 мин; 254 & 220 нм; Rt 1: 10,61; Rt 2: 16,166, с получением титульных соединений:

пример 183A (первый элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=486,1 $[M+H]^+$, 3,132 мин;

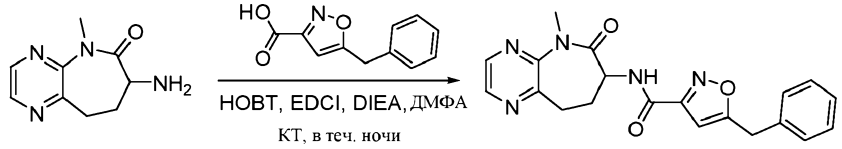
пример 183B (второй элюирующий изомер): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=486,1 $[M+H]^+$, 1,390 мин.

Пример 184. (S)-4-Фтор-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

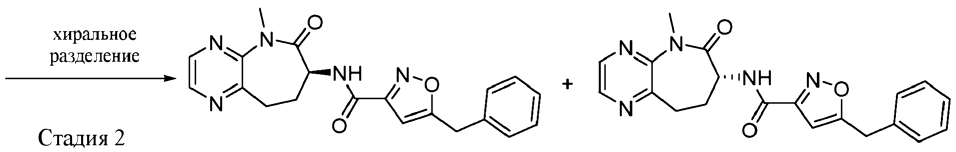


Карбонат цезия (453 мг, 1,39 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (100 мг, 0,33 ммоль) и гидрохлорида 4-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола (208 мг, 0,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка; Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A; Вода (0,1 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B; MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 36% B за 10 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (dd, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,69 (dd, J=11,1, 9,6 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=400,0 $[M+H]^+$, 1,357 мин.

Пример 188. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1

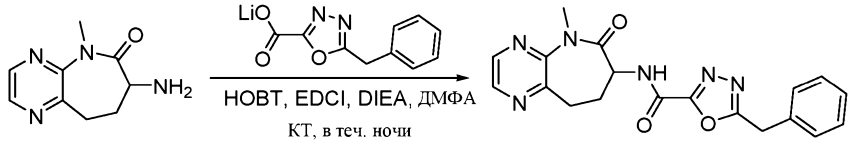


Стадия 2

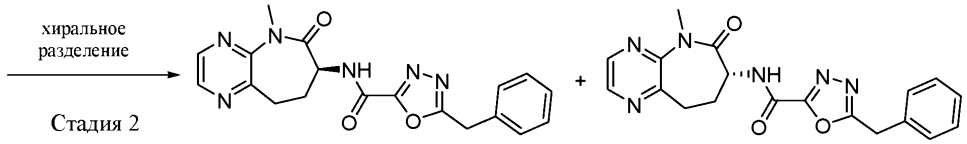
Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод E): m/z=378,2 $[M+H]^+$, 0,998 мин. Рацемат 5-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)изоксазол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан: ДХМ=5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 20 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 11,1; Rt 2: 15,01, с получением титульного соединения в виде первого

элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,48-8,35 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 4,48 (dd, J=8,0, 12,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=378,0 $[M+H]^+$, 1,645 мин.

Пример 190. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



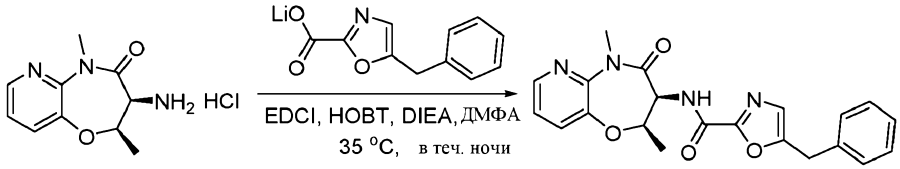
Стадия 1



Стадия 2

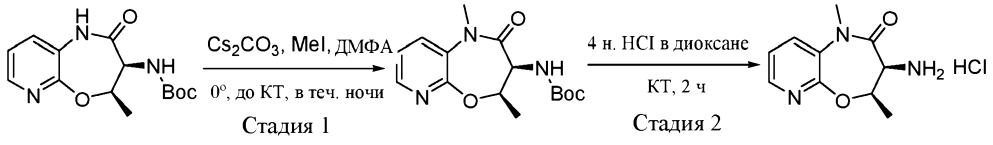
Осадок очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод C): m/z=378,1 $[M+H]^+$, 1,141 мин. Рацемат 5-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан: ДХМ=5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 20 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 11,1; Rt 2: 15,01, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 4,53 (dd, J=12,0, 7,6 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,18-3,06 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=379,1 $[M+H]^+$, 1,072 мин.

Пример 192. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)оксазол-2-карбоксамид.

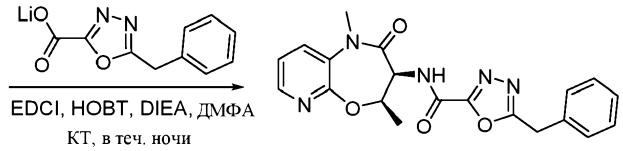


Полученный неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 66% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,98 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,34 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,22 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, J=5,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=393,1 $[M+H]^+$, 1,524 мин.

Пример 193. 5-Бензил-N-((3S,4R)-1,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



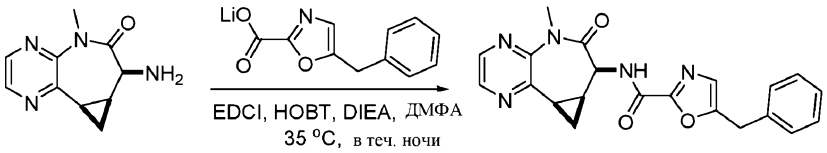
Стадия 1 Стадия 2



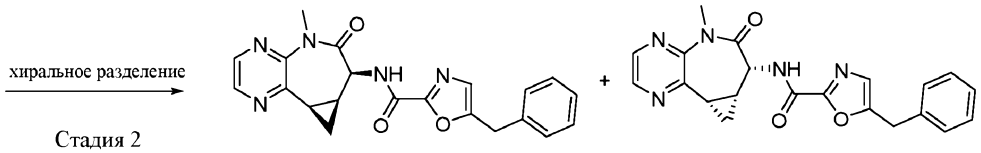
Стадия 3

Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,22-8,19 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 5H), 5,14-5,07 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод T): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 1,202 мин.

Пример 194. 5-Бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)оксазол-2-карбоксамид.



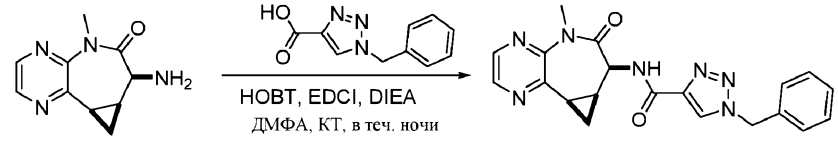
Стадия 1



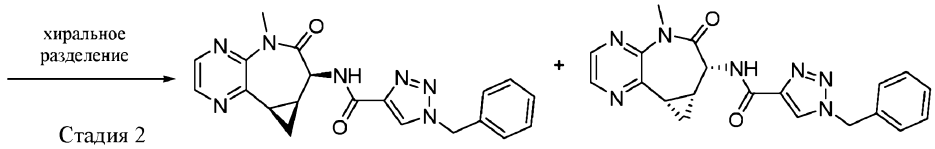
Стадия 2

Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод E): m/z=390,2 $[M+H]^+$, 1,018 мин. Рацемат 5-бензил-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-оксазол-2-карбоксамида (50 мг, 0,13 ммоль) разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 B до 30 B за 15 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 7,635; Rt 2: 9,685 с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,45-8,40 (m, 2H), 7,39-7,23 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 1,361 мин.

Пример 195. 1-Бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



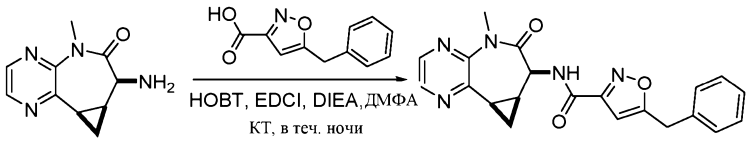
Стадия 1



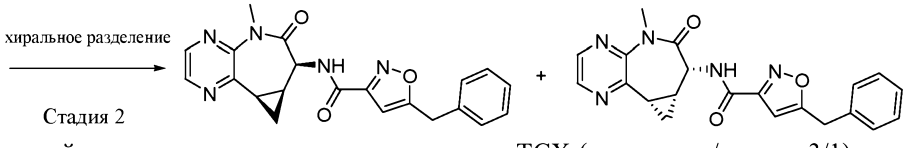
Стадия 2

Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод E): m/z=390,2 $[M+H]^+$, 0,932 мин. Рацемат 3-бензил-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидро-циклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,3-триазол-2-карбоксамида (50 мг, 0,129 ммоль) отделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAKIA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: IPA; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 20 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 11,273; Rt 2: 15,609, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,42-8,38 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H). ЖХ-МС (метод J): m/z=390,1 $[M+H]^+$, 1,162 мин.

Пример 197. 5-Бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)изоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1

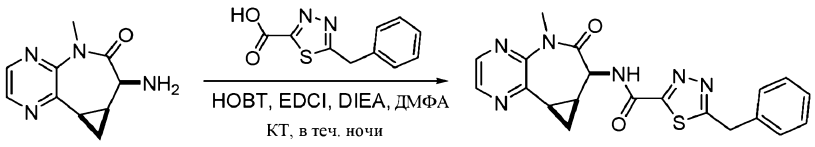


Стадия 2

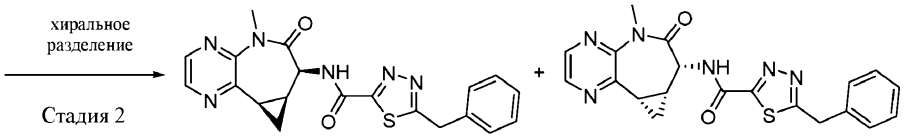
Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод E): m/z=390,2 $[M+H]^+$, 1,072 мин. Рацемат 5-бензил-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидро-циклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-изоксазол-2-карбоксамида разделяли

при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: гексан:ДХМ= 5:1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 24 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 15,4; Rt 2: 19,4, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,42-8,38 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=390,0 $[M+H]^+$, 1,747 мин.

Пример 198. 5-Бензил-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1

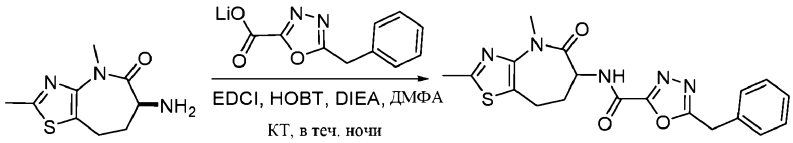


Стадия 2

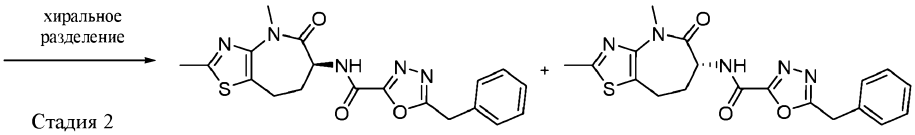
Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод E): m/z=407,1 $[M+H]^+$, 1,017 мин.

Рацемат 5-бензил-N-(цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B за 26 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 19,418; Rt 2: 22,874, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,41-8,37 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=407,1 $[M+H]^+$, 1,680 мин.

Пример 200. (S)-5-Бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



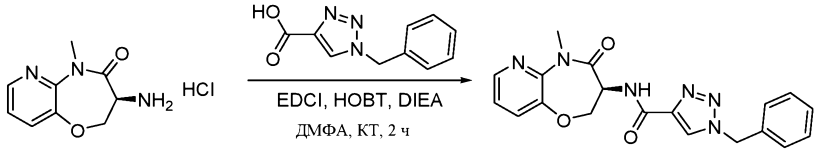
Стадия 1



Стадия 2

Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод D): m/z=398,10 $[M+H]^+$, 1,284 мин. Рацемат 5-бензил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-b]азепин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 13 мин; УФ 220 & 254 нм; Rt 1: 7,88; Rt 2: 10,109, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,41-7,24 (m, 5H), 4,65 (dd, J=11,5, 6,7 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,06-2,84 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 4H), 2,46-2,33 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=398,10 $[M+H]^+$, 1,283 мин.

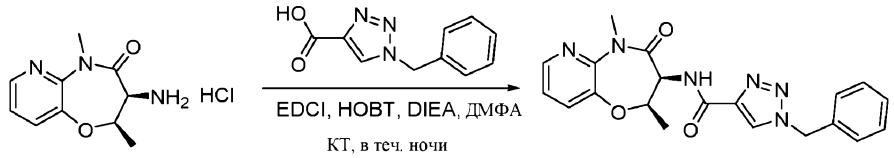
Пример 201. (S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный

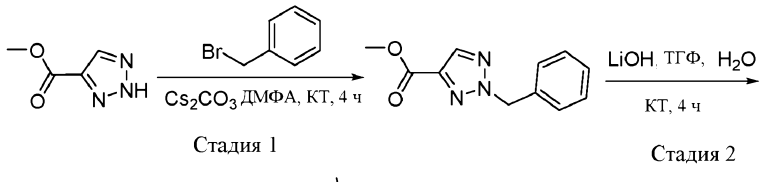
эфир, 2/1) с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,41-8,33 (m, 2H), 7,68 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,45-7,28 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 5,04 (dd, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=11,6, 9,8 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=379,1 $[M+H]^+$, 1,239 мин.

Пример 203. 1-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

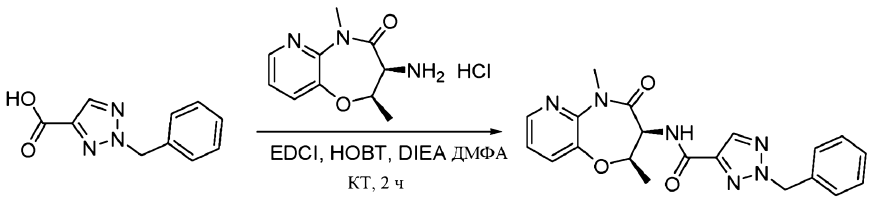


Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 66% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,68 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,27 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,29-7,17 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,97-4,85 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод Q): m/z=393,2 $[M+H]^+$, 1,354 мин.

Пример 204. 2-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



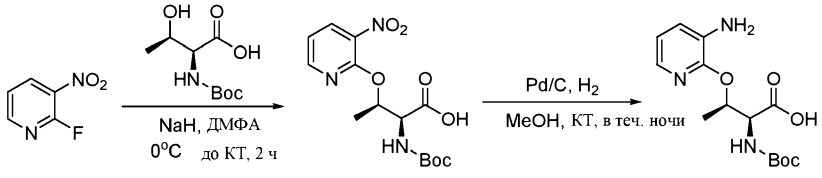
Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

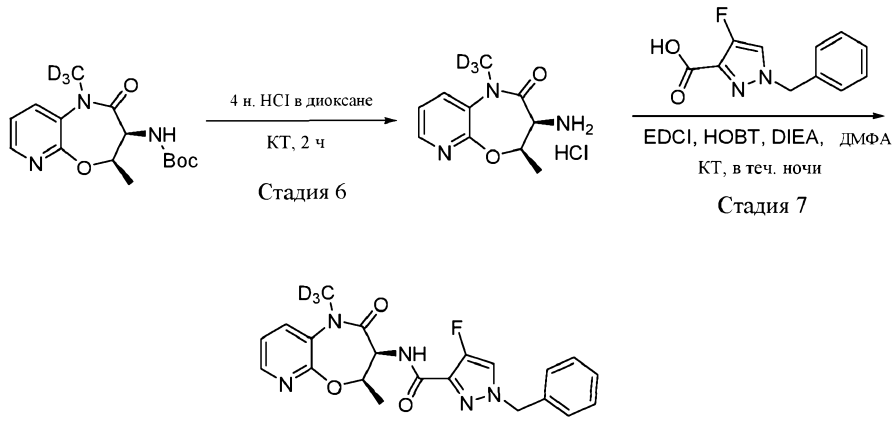
Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35% B до 72% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,95 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,32 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 5,09-4,97 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=393,10 $[M+H]^+$, 1,479 мин.

Пример 205. 1-Бензил-N-((3S,4R)-1-тридейтериометил-4-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



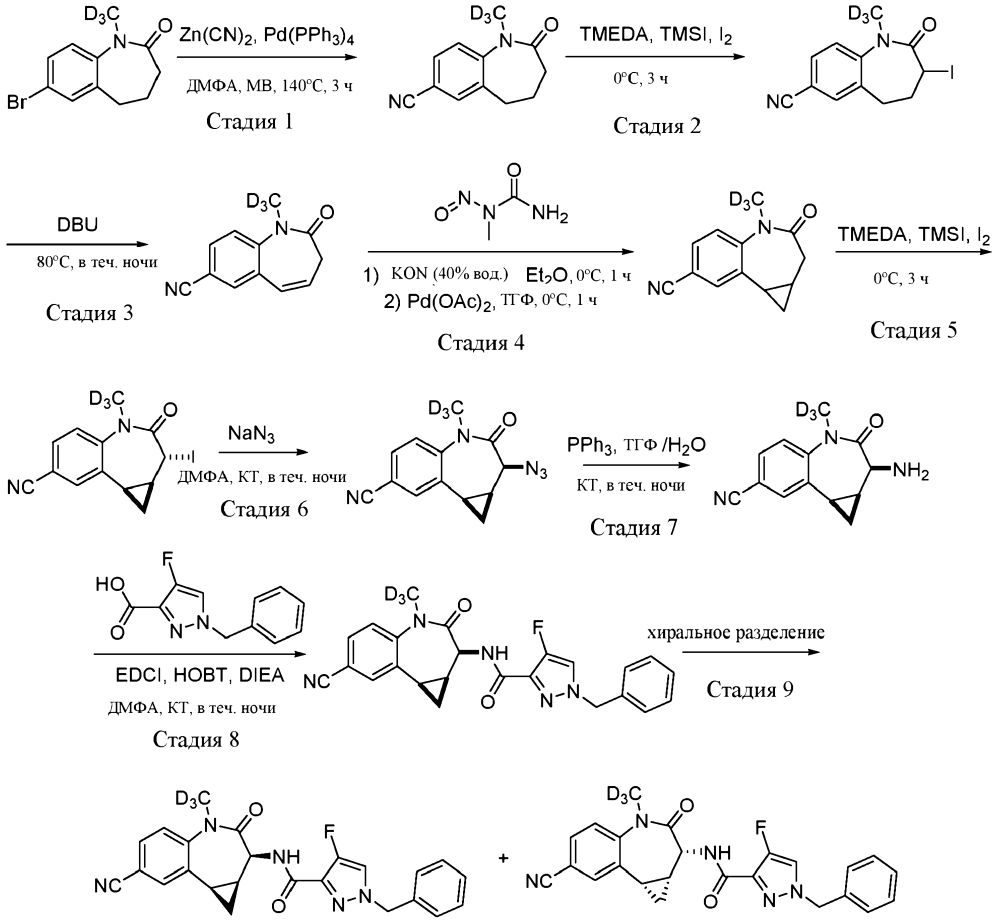
Стадия 1 Стадия 2

Стадия 3 Стадия 4 Стадия 5



Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Kinetex 5 мкм EVO C18 OBD, 21,2×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: Вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7,52 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,23 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,46-7,32 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 5,18-5,07 (m, 2H), 1,45 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод O): m/z=413,2 $[M+H]^+$, 1,472 мин.

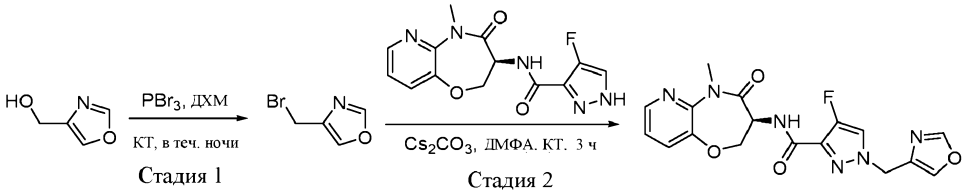
Пример 206. 1-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-7-циано-4-тридейтериометил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод C): m/z=433,1 $[M+H]^+$, 1,078 мин. Рацемат 1-бензил-N-(цис-7-циано-4-тридейтериометил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидробензо[b]циклопропа[d]азепин-2-ил)-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAKIA, 2,12×15 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Гексан, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 50% B за 18 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 8,283; Rt 2: 14,011, с получением титульного соединения в виде второго элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,46 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H),

1,19-1,14 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=433,2 $[M+H]^+$, 1,321 мин.

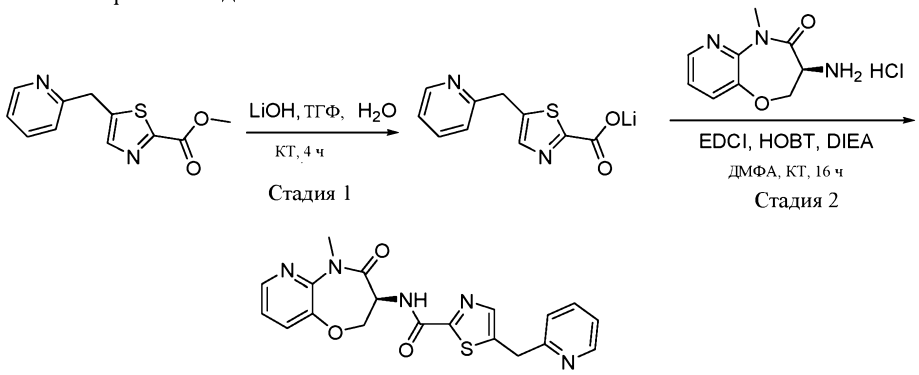
Пример 209. (S)-4-Фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18; 19×150 мм; 5 мкм; подвижная фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/ мин; градиент: от 21% B до 25% B за 10 мин; УФ 254 & 220 нм, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=4,8,1,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,67 (dd, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H). ЖХ-МС (метод T): m/z=387,2 $[M+H]^+$, 0,973 мин.

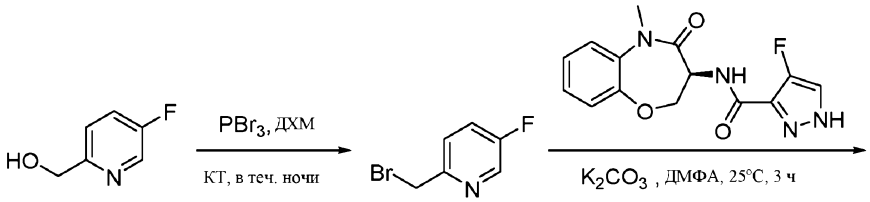
Пример 213. (S)-N-(5-Метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(пиридин-2-илметил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1 Стадия 2

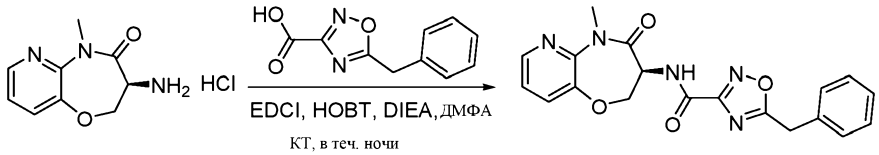
Титульное соединение получали согласно способам, описанным в настоящем документе, с использованием подходящего исходного материала. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,51-8,48 (m, 1H), 8,33 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 4,97 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=9,9, 7,2 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=11,5, 9,9 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=396,0 $[M+H]^+$, 1,786 мин.

Пример 214. (S)-4-Фтор-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



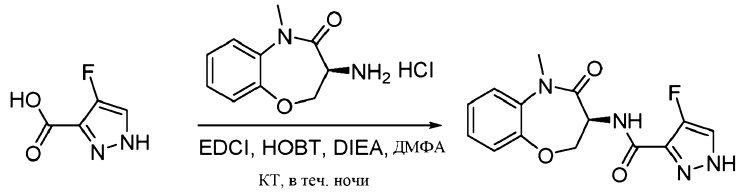
Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX/5u, C18 150×21,2 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 45% B до 50% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7,33, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,45 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,44-7,20 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (dd, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=414,1 $[M+H]^+$, 1,579 мин.

Пример 215. (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

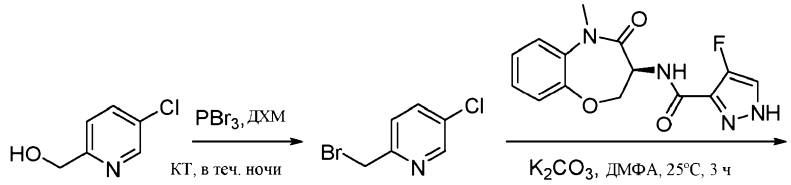


Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 60% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,65 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,36-8,31 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 6H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,60-4,49 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=380,1 $[M+H]^+$, 1,322 мин.

Пример 216. (S)-1-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

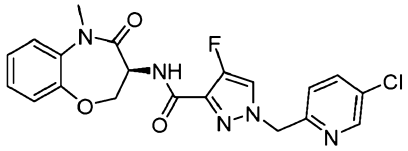


Стадия 1



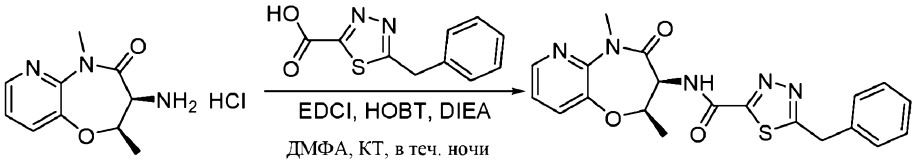
Стадия 2

Стадия 3



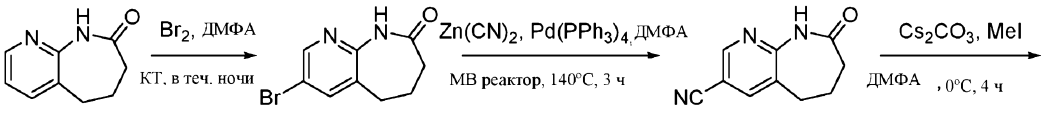
Осадок очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX/5u, C18 150×21,2 мм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 55% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 6,73 мин, с получением титульного соединения: ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 3,6 Гц, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,94 (dd, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,7, 10,2 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=430,1 $[M+H]^+$, 1,673 мин.

Пример 217. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид.

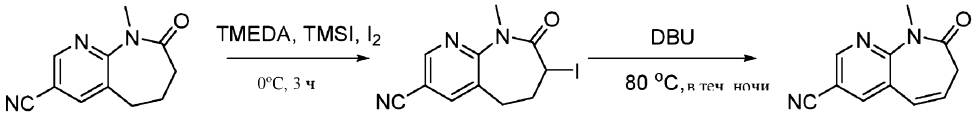


Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX/5u, C18 150×21,2 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 55% B до 80% B за 6 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 4,60 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,34-8,25 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 6H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=410,0 $[M+H]^+$, 1,725 мин.

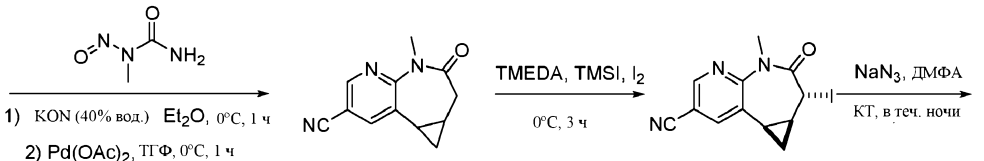
Пример 218. 5-Бензил-N-((1aS,2S,8bR)-7-циано-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.



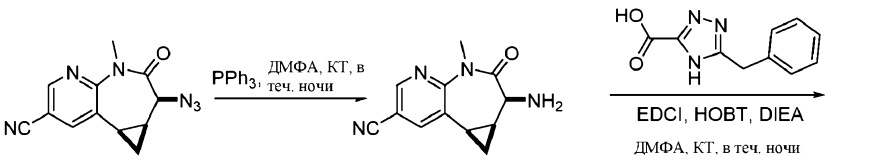
Стадия 1 Стадия 2 Стадия 3



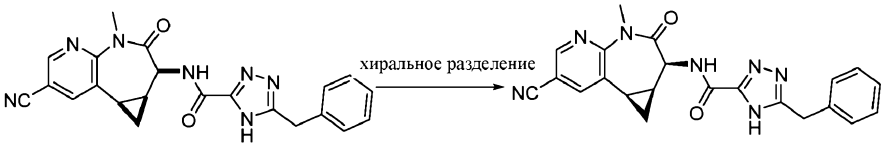
Стадия 4 Стадия 5



Стадия 6 Стадия 7 Стадия 8



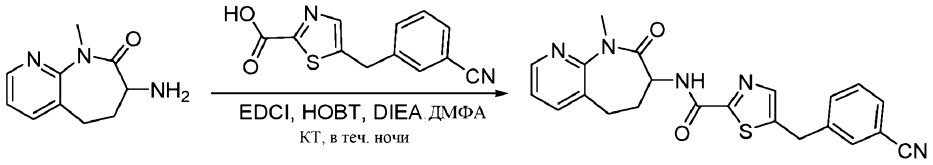
Стадия 9 Стадия 10



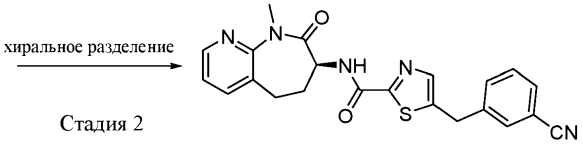
Стадия 11

Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/гексан, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод D): m/z=414,1 $[M+H]^+$, 1,222 мин. Рацемат 3-бензил-N-(цис-7-циано-4-метил-3-оксо-1,1a,2,3,4,8b-гексагидроциклопропа[d]пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 20% B за 16 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 7,89; Rt 2: 8,598, с получением титульного соединения в виде второго элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=414,1 $[M+H]^+$, 1,221 мин.

Пример 219. (S)-5-(3-Цианобензил)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)тиазол-2-карбоксамид.



Стадия 1

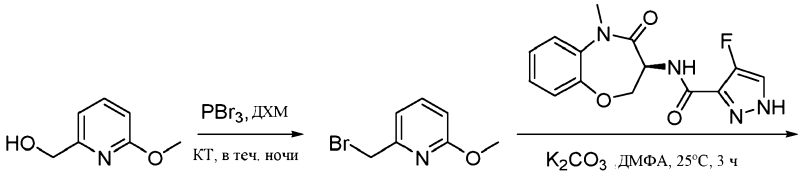


Стадия 2

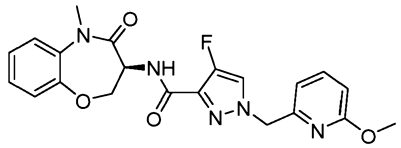
Неочищенный продукт, полученный при помощи методики сочетания аминов C, очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод S): m/z=418,1 $[M+H]^+$, 1,025 мин. Рацемат 5-(3-цианобензил)-N-(9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-

пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)тиазол-2-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: (R,R)Whelk-O1, 21,1×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза a: гексан:дихлорметан = 4,5: 1, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 70% B до 70% B за 23 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 12,88; Rt 2: 18,81 с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,44 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,94-2,79 (m, 2H) 2,69-2,58 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=418,0 $[M+H]^+$, 1,716 мин.

Пример 220. (S)-4-Фтор-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

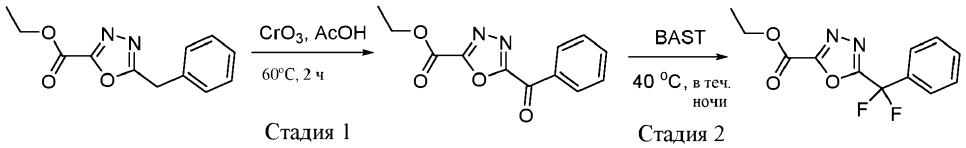


Стадия 1 Стадия 2

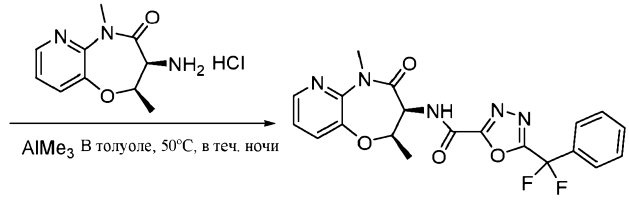


Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX/5u, C18 150×21,2 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 50% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 8,07 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,85 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,1, 7,2 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 6,78 (d, J=7,2, 1H), 6,71 (d, J=8,4, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,98 (dd, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 4,58 (dd, J=9,9, 7,5 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=426,2 $[M+H]^+$, 1,755 мин.

Пример 221. 5-(Дифтор(фенил)метил)-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



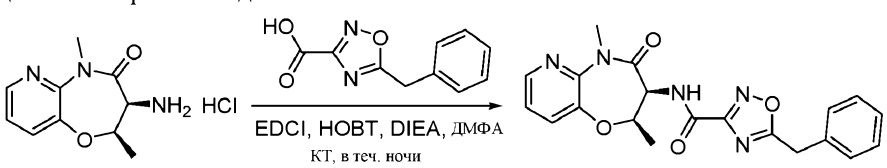
Стадия 1 Стадия 2



Стадия 3

Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX/5u, C18 150×21,2 мм; подвижная фаза A: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 47% B до 60% B за 10 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 8,82 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,33 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,69-7,66 (m, 3H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,32 (dd, J=8,1, 4,8 Гц, 1H), 5,08-4,93 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод O): m/z=430,1 $[M+H]^+$, 1,679 мин.

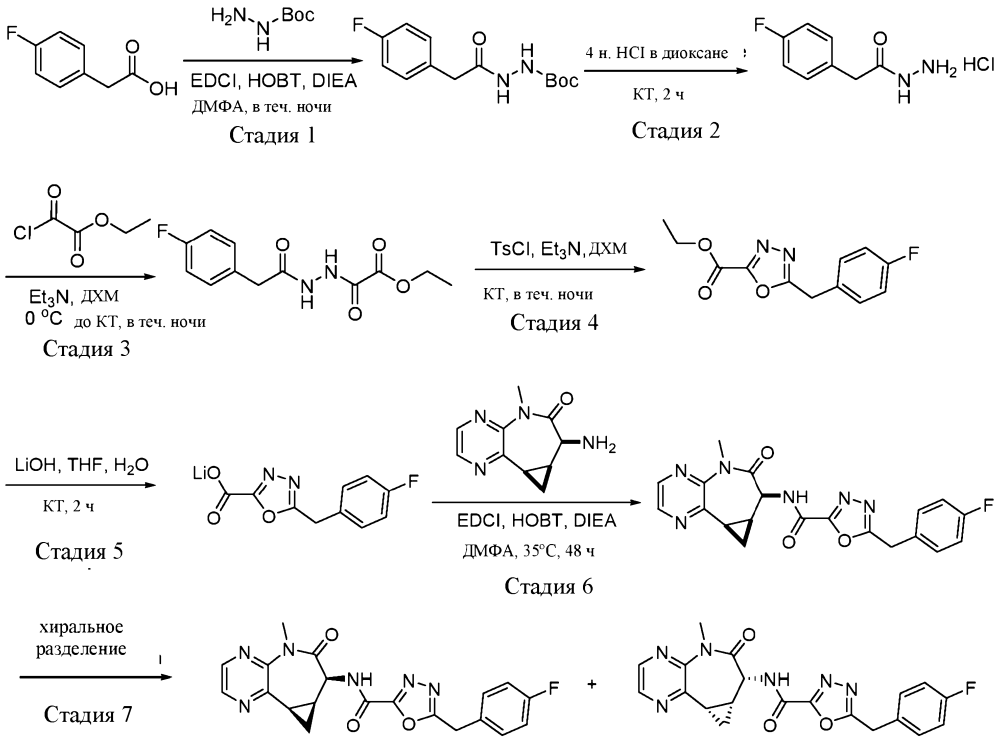
Пример 222. 5-Бензил-N-((2R,3S)-2,5-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт очищали при помощи Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B:

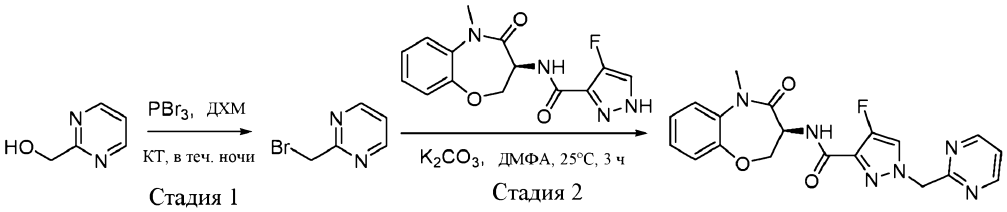
MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% B до 70% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 5,87 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 5,10-4,97 (m, 2H) 4,39 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=394,1 $[M+H]^+$, 2,709 мин.

Пример 223. 5-(4-Фторбензил)-N-((7S,7aS,8aR)-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



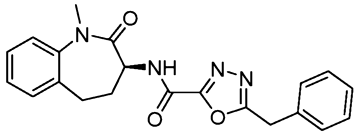
Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (этилацетат/петролейный эфир, 3/1) с получением рацемата. ЖХ-МС (метод D): m/z=409,05 $[M+H]^+$, 1,255 мин. Рацемат 5-(4-фторбензил)-N-цис-5-метил-6-оксо-5,6,7,7a,8,8a-гексагидроциклопропа[d]пиразино[2,3-b]азепин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида разделяли при помощи преп. хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE, подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% B до 30% B за 16 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt 1: 10,514; Rt 2: 13,482, с получением титульного соединения в виде первого элюирующего изомера: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 8,49-8,32 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 2H), 4,85 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод V): m/z=409,05 $[M+H]^+$, 2,450 мин.

Пример 224. (S)-4-Фтор-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.



Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% NH_4HCO_3), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 16% B до 43% B за 8 мин; УФ 254 & 220 нм; Rt: 7,47 мин, с получением титульного соединения. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,81-8,77 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38-7,21 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,42 (s, 3H). ЖХ-МС (метод D): m/z=397,0 $[M+H]^+$, 2,334 мин.

Пример 225. (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.



^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 7,47-7,18 (m, 9H), 4,47 (dd, J=11,7, 7,9 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,73 (dd, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H). ЖХ-МС (метод D): m/z=377,0 $[M+H]^+$, 1,732 мин.

Другие соединения из табл. 1 были, или могут быть, получены согласно Примерам, приведенным выше, и/или общим методикам, описанным в настоящем документе, с использованием подходящих исходных материалов.

Биологические анализы.

Соединения тестировали на предмет связывания и клеточной активности киназы согласно следующим протоколам. Фермент proGST-hRIPK1 (8-327) был сгенерирован фирмой Proteros GmbH при помощи бакуловирусной системы экспрессии.

В клеточном анализе некроптоза (IC_{50} в клетке в табл. 5-7) оценивают способность соединений обращать некроз, вызванный ФНОα человека. Десятикратные концентрации тестируемых соединений оценивали в двукратной повторности в двух различных отборах проб. Клетки Jurkat с дефицитом FADD закупали у ATCC (ATCC-CRL-2572) и культивировали в суспензии в среде RPMI, обогащенной 10% термоинактивированной ФБС и 1% Pen-Strep. В день проведения эксперимента клетки разбавляли до плотности $0,12\times10^5$ клеток/мл (5000 клеток/лунку) с культуральной средой и добавляли (40 мкл) в 384-луночный планшет, содержащий 0,2 мкл/лунку тестируемых соединений и контрольных соединений (CRC) (200×). Затем планшеты с клетками инкубировали при 37°C -5% CO_2. Спустя 30 мин вызывали некроптотическую клеточную смерть при помощи ФНОα человека (10 нг/мл), и оценивали выживаемость клеток спустя 48 ч, измеряя уровни АТФ в клетках при помощи набора CellTiter-Glo® (Promega). Люминесценцию считывали при помощи многоканального ридера планшетов Victor V (Perkin Elmer). Данные выражали в % максимальной выживаемости клеток в сравнении со значениями для контрольных клеток, не обработанных ФНОα, что представляет собой 100% выживаемость клеток. CRC анализировали при помощи Dotmatics, и значения IC_{50} вычисляли методом нелинейной регрессии с использованием 4-параметрического логистического уравнения.

Анализ связывания при флуоресцентной поляризации (FP Binding) (Berger S.B. et al. (2015) Cell Death Discovery, 1: 15009; Maki J.L. et al. (2012) Anal Biochem., 427(2): 164-174) проводили в малообъемном черном полистироловом 384-луночном планшете при комнатной температуре (КТ) в конечном объеме 10,1 мкл/лунку с использованием 10 нМ фермента GST-hRIPK1 (8-327) и 5 нМ флуоресцентно-меченого лиганда (14-(2-{[3-({2-{[4-(цианометил)фенил]амино}-6-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-4-пиримидинил}амино) пропил]амино}-2-оксоэтил)-16,16,18,18-тетраметил-6,7,7a,8a,9,10,16,18-октагидробензо
[2",3"]индолизино[8",7":5',6']пирано [3',2':3,4]пиридо[1,2-a]индол-5-ия-2-сульфонат.

Тестируемые соединения подвергали серийному разбавлению в ДМСО при 100-кратных конечных концентрациях в данном анализе (1% ДМСО конечная). В каждую лунку 384-луночного планшета распределяли 0,1 мкл раствора соединения (или ДМСО для контрольных образцов) с последующим добавлением 5 мкл GST-hRIPK1 (8-327) в двукратных конечных концентрациях в аналитическом буфере (50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ NaCl, 50 мМ $MgCl_2$, 0,02% CHAPS, 0,5 мМ DTT и 0,01% Pluronic F127). Для отрицательного контроля вместо добавления фермента добавляли только аналитический буфер.

После добавления 5 мкл флуоресцентно-меченого лиганда в двукратных конечных концентрациях в аналитическом буфере, планшет инкубировали при КТ в течение 30 мин. В конце связывание измеряли как значение FP при помощи планшетного ридера Envision (PerkinElmer) с использованием фильтра для возбуждения λ = 531 нм FP и излучения λ = 595 нм FP (S & P-pol).

Фермент proGST-hRIPK1 (8-327) был сгенерирован фирмой Proteros GmbH при помощи бакуловирусной системы экспрессии.

Тестируемые соединения разбавляли в ДМСО, и 0,1 мкл раствора распределяли в каждую лунку 384-луночного белого твердого микропланшета. Аналитическим буфером был 50 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ NaCl, 30 мМ $MgCl_2$. Буфер был обогащен 0,02% CHAPS, 0,01% Pluronic F127, 0,1 мг/мл BSA и 1 мМ DTT. $MnCl_2$, 5 мМ, добавляли в аналитический буфер в день проведения эксперимента. Ферментная реакционная смесь включала 1,5 мкг/мл GST-hRIPK1 (8-327) и 50 мкМ АТФ для взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 и 15 мкМ АТФ. 5 мкл фермента и 5 мкл АТФ добавляли в планшет в двукратной конечной концентрации для анализа и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч. После этой реакции в каждую лунку добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo (Promega) и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре. Это останавливало киназную реакцию и исчерпывало всю оставшуюся АТФ. Затем в каждую лунку добавляли 20 мкл детектирующего реагента ADP-Glo и инкубировали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 15 мин. Детектирующий реагент превращает АДФ в АТФ и предоставляет люциферазу и люциферин для детектирования АТФ. Затем люминесценцию измеряют при помощи планшетного ридера Envision (PerkinElmer). Ингибирование тестируе-

мых соединений выражали в процентах ингибирования внутренних контрольных образцов для данного анализа. Для концентрационных кривых подходят нормализованные данные, а IC_{50} определяют при помощи утилиты XL-fit (IDBS) для программы Excel. Значения IC_{50} усредняли для определения среднего значения, как минимум для двух независимых экспериментов.

Ингибирование тестируемых соединений выражали в процентах ингибирования внутренних контрольных образцов для данного анализа. Для концентрационных кривых подходят нормализованные данные, а IC_{50} определяют при помощи утилиты XL-fit (IDBS) для программы Excel. Значения IC_{50} усредняли для определения среднего значения, как минимум для двух независимых экспериментов.

Клеточную активность взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 и связывание иллюстративных соединений определяли согласно описанной выше общей методике. Результаты обобщены в табл. 5. В приведенной ниже таблице, активность отображена таким образом: +++ = 0,0001 мкМ < IC_{50} < 1 мкМ; ++ = 1 мкМ < IC_{50} < 10 мкМ; + = 10 мкМ < IC_{50}; ++* = 3 мкМ < IC_{50}.

Таблица 5

Соединение	FP IC_{50} (мкМ)	IC_{50} АДФ (мкМ)	IC_{50} клеток (мкМ)
1A	+++		+++
1B	+++		
2	+++	+++	+++
2A	+++		+++
2B	+++		+++
7A	+++		+++
7B	+		++
8	+++		+++
9	+++		+++
10	+++		+++
11	+++		+++
11A	+++		+++
11B	++		+++
12	+++		+++
12A	+++		+++
12B	+++		+++
13	+++		
14	+++		
15		+	
16		+	
17		+	
18		+	
19		++	
20		++	
21		+	
22		+	
23		+	
24		+	
25		+	
26		+	

Соединение	FP IC_{50} (мкМ)	IC_{50} АДФ (мкМ)	IC_{50} клеток (мкМ)
3	+++		+++
4	+++		+++
5	+++		+++
6	+++		+++
7	+++		+++
27		+	
30	+++		+++
32	+++		+++
33	+		
35	+++		+++
38A	+++		+++
38B	++*		
41	+++		+++
42	+++		+++
43	++		
44	+++		+++
45	+++		+++
46A	+++		+++
46B	++*		
49	++		
50A	+++		
50B	++		
51	+++		+++
52	+++		+++
54A	+++		+++
54B	+++		+++
55	+++		+++
56	+++		+++
57	+++		+++
58	+++		+++

59	+++		+++
60			
60A	+++		+++
60B	++*		
61	+++		+++
62	+++		+++
63	+++		+++
64	+++		+++
65		+	
66	+++		+++
67A	+++		
67B	++*		
68A	+++		+++
68B	++*		
69A	+++		+++
69B	++*		
70A	+++		+++
70B	++*		
71A	+++		+++
71B	++*		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+++		+++
75A	+++		+++
75B	++*		

76	+++		+++
77	+++		+++
78	+++		+++
79	+++		+++
80A	+++		+++
80B	++*		
81A	+++		+++
81B	++*		
82A	+++		+++
82B	++*		
83A	+++		+++
83B	++		
84	+++		+++
85	+++		+++
86	+++		+++
87	+++		
88	++*		++
89A	++		
89B	+++		+++
90A	++		
90B	+++		+++
91	+++		
92	+++		+++
93	+++		
94	+++		+++

95	++*		
96	+++		+++
98A	++*		
98B	+++		
99	++		+++
100A	+++		+++
100B	+++		
101A	++*		
101B	+++		+++
102A	++		
102B	+++		
103A	++*		
103B	+++		+++
104A	++*		
104B	+++		
105A	+++		+++
105B	++*		
106	+++		
107A	++*		
107B	+++		+++
108	+++		
109A	+++		+++
109B	++*		
110A	++*		
110B	+++		+++

111A	++		
111B	+++		+++
112	+++		+++
113	+++		
114A	+++		+++
114B	++*		
115	+++		+++
116	+++		+++
117	+++		+++
118A	++*		
118B	++		
119A	++*		
119B	+++		+++
120A	+++		+++
120B	++*		
121A	++*		
121B	+++		
122	+++		+++
123	+++		+++
124	+++		+++
125A	++*		
125B	+++		+++
126	+++		+++
127	+++		
128	+++		+++

129A	+++		
129B	++*		
130	+++		+++
131A	+++		
131B	++*		
132	+++		+++
133	+++		+++
134	+++		+++
135	+++		+++
136	+++		+++
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+++		+++
140	+++		+++
141A	++*		
141B	+++		
142	+++		+++
143	+++		+++
144	+++		+++
145A	+++		+++
145B	++*		
146	+++		+++
147	+++		+++
148A	+++		+++
148B	++		

149	+++		+++
150	+++		+++
151	+++		+++
152A	++*		
152B	+++		+++
153	+++		+++
154A	++*		
154B	+++		+++
155	+++		
156A	++*		
156B	+++		+++
157A	++*		
157B	+++		+++
158	+++		+++
159	+++		
160A	+++		+++
160B	++*		
161	+++		+++
162	+++		+++
163	+++		+++
164	+++		+++
165	+++		+++
166	+++		+++
167	+++		+++
168	+++		+++

169	+++		+++
170A	+++		+++
170B	++*		
171	+++		+++
172	+++		+++
173	+++		+++
174	+++		+++
175	+++		+++
176	+++		
177A	+++		+++
177B	++*		
178A	+++		+++
178B	++*		
179A	+++		+++
179B	++*		
180A	+++		+++
180B	++*		
181A	++*		
181B	+++		+++
182A	++*		
182B	+++		+++
183A	++*		
183B	+++		+++
184	+++		
188	+++		+++
222	+++		+++
223	+++		+++
224	+++		+++

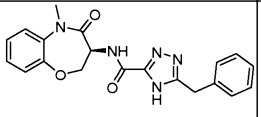
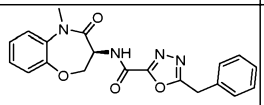
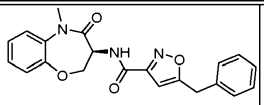
190	+++		
192	+++		+++
193	+++		+++
194	+++		
195	+++		+++
197	+++		+++
198	+++		+++
200	+++		+++
201	+++		+++
203	+++		+++
204	+++		
205	+++		+++
206	+++		+++
207	++*		
208	+++		
209	+++		+++
213	+++		
214	+++		+++
215	+++		+++
216	+++		+++
217	+++		+++
218	+++		+++
219	+++		+++
220	+++		+++
221	+++		+++
225	+++		+++
226	+++		
227	+++		

Таблица 6

Соединение	IC_{50} клеток (мкМ)	Сред. $Cl_{геп}$ в гепатоцитах человека (мл/мин/кг)	ER MDR1	Несвязанный CL у крысы (мл/мин/кг)	Несвязанный CL у собаки (мл/мин/кг)	Несвязанный CL у макака (мл/мин/кг)
119B	0,002	0	18	20		26
161	0,002	0				
163	0,001	0				
42	0,0006	0,8	19	22	64	42
83A	0,002	1,0	29	116		82
170A	0,003	3,1				
177A	0,002	4,2	1,4	55		58
146	0,0007	4,2	1,0	61		39
94	0,006	4,9	14	44		40
171	0,0007	5,1	19	32		
172	0,001	5,3		65		
183B	0,0008	5,3	36			
66	0,012	6,3	1,6	113	36	116
195	0,016	7,1				
198	0,020	8,5				
134	0,003	9,0	1,1	100		140
75A	0,003	9,1	24	91		93
205	0,021	11				
148A	0,0007	12				
197	0,003	13				
46A	0,002	16	16	188		
142	0,0007	16				
77	0,001	19	0,6	595		
8	0,004	19	0,8	3700		
9	0,008	19				
92	0,0007		1,4	420		
193	0,21					

Таблица 7

Сравниваемые соединения

	Структура	IC_{50} клеток (мкМ)	Сред. $Cl_{геп}$ в гепатоцитах человека (мл/мин/кг)	ER MDR1	Несвязанный CL у крысы (мл/мин/кг)	Несвязанный CL у собаки (мл/мин/кг)	Несвязанный CL у макака (мл/мин/кг)
A		0,0005	6,8	6,4	77	240	117
B		0,0003	14	1,0			
C		0,001	19	0,9			

Сравниваемые соединения в табл. 7 получали, как описано в примерах 12, 146 и 77, соответственно, публикации международной заявки WO 2014/125444.

Эффективность соединений in vivo может быть определена на мышах с использованием модели синдрома системной воспалительной реакции, вызываемой ФНО, которая описана у Duprez et. al. (2011, Immunity 35(6), 908-918) и Berger et. al. (2015, Cell Death Disc. 1, 15009). В этой модельной системе воздействие ФНО/zVAD (фактор некроза опухоли/Z-Val-Ala-DL-Asp-фторметилкетон, ингибитор каспазы) приводит к падению температуры и выработке нескольких воспалительных цитокинов. Способность тестируемого соединения ингибировать указанные воспалительные эффекты может быть измерена на этой модели путем дозированного введения мышам тестируемого соединения за 15 мин до введения ФНО/zVAD и измерения воспалительного ответа. Доза, необходимая для ингибирования воспалительного ответа, является мерой эффективности указанных соединений в этой дозе. С использованием этой модели, соединение 42 предварительно вводили пероральным путем в дозе 5 мг/кг за 15 мин до внутривенного введения ФНО/zVAD, и измеряли падение температуры у мышей при помощи имплантированного температурного чипа. Лечение мышей 5 мг/кг Соединения 42 привело к 96% ингибированию падения температуры по сравнению с контрольными животными, которым вводили только ФНО/zVAD. Для сравнения, в публикации международной заявки WO 2014/125444 в табл. 2 раскрыто, что для Примера 12, соотносящегося с Примером A из табл. 7 выше, требовалась доза 30 мг/кг для достижения 93% ингибирования. Снижение дозировки имеет ряд важных потенциальных преимуществ, включая необходимость менее частого введения пациенту, увеличение комплаентности пациента и улучшенный профиль безопасности, например, сниженную токсичность при достижении сходной эффективности.

На основании известной кристаллической структуры сравнительного Примера C и взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 (Harris et al. J. Med. Chem., 2016, 59 (5), pg. 2163-2178), несущий фенил атом углерода, смежный с азепиноновым фрагментом (т.е. X^9 в формулах, описанных в настоящем документе), взаимодействует с липофильным карманом взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1.

Было обнаружено, что конкретные соединения имеют значительно улучшенную метаболическую стабильность, когда X^9 в формулах, описанных в настоящем документе, представляет собой атом N, по сравнению с теми случаями, когда он представляет собой атом углерода. Например, было обнаружено, что Соединение 42, в сравнении со сравнительным Примером A, при тестировании согласно описанному ниже анализу, имеет средний клиренс в гепатоцитах человека (average human hepatocyte clearance) 0,8 мл/мин/кг по сравнению с 6,8 мл/мин/кг для сравнительного Примера A. Как описано в разделе "метаболическая стабильность" ниже, значение $Cl_{геп}$ 6,8 мл/мин/кг соответствует клиренсу приблизительно 32% кровотока через печень, в то время как для Соединения 42 значение $Cl_{геп}$ 0,8 мл/мин/кг соответствует клиренсу менее 4% кровотока через печень, что демонстрирует значительное улучшение стабильности соединений, когда X^9 представляет собой атом N. Исходя из данных, приведенных выше, специалистам в данной области будет очевидно, что соединения с более низкими значениями $Cl_{геп}$ обеспечат возможность использования более низких клинических дозировок для человека, менее частое введение пациенту, увеличение комплаентности пациентов и улучшенный профиль безопасности, например, сниженную токсичность.

Проницаемость MDCKII-MDR1.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) отделяет циркулирующую кровь от внеклеточной жидкости центральной нервной системы (ЦНС). Пассивную мембранную проницаемость (passive membrane permeability, Papp) и потенциал оттока субстрата P-gp (P-glycoprotein, Р-гликопротеин) определяли с использованием линии клеток MDCKII-MDR1 в качестве модели in vitro эффективной проницаемости соединения через ГЭБ. Двусторонний анализ (апикально-базолатеральный (A→B) и базолатерально-апикальный (B→A)), в отсутствии и присутствии GF120918 (ингибитора P-gp) проводили с использованием предварительно высеянных на планшеты клеток MDCKII-MDR1 (Corning HTS Transwell-96), закупленных у фирмы SOLVO Biotechnology. Анализ проводили при 3 мкМ в течение 90 мин (минут) в трех повторностях с использованием транспортного буфера HBSS + 12,5 мМ HEPES pH 7,4. После инкубации образцов от донора и реципиента, лунки освобождали и измеряли при помощи ЖХ-МС/МС. Образцы экстрагировали путем осаждения белка при помощи ацетонитрила, содержащего подходящий внутренний стандарт (ВС), обладающий известной массой и молекулярной массой. Осадок центрифугировали в течение 10 мин. при 3000 об./мин. (оборотов в минуту). Затем собирали надосадочную жидкость, при необходимости разбавляли и вводили в систему ЖХ-МС/МС. Использовали конкретные родительские/дочерние ионные пары для тестируемого образца и ВС для селективного измерения тестируемых образцов. Значения Papp (эффективная проницаемость, измеряемая в нм/с [нанометр/секунду]) рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$Papp_{(нм/с)} = \left(\frac{dQ}{dt}\right) x \left(\frac{1}{C0}\right) x \left(\frac{1}{A}\right)$$

Где dQ/dt представляет собой процент проницаемости, C_0 представляет собой исходную концентрацию в донорском растворе (выраженную в виде коэффициента ВС), A и B представляют собой площади поверхности фильтра (площадь поверхности монослоя клеток).

Коэффициенты оттока монослоя (efflux ratios, ER) получали с использованием следующего уравнения:

$$Коэф.\ оттока = \left(\frac{B - APapp_{(нм/с)}}{A - BPapp_{(нм/с)}}\right)$$

Соединения с коэффициентом оттока MDCKII-MDR1 менее чем или равные 2,5 скорее всего продемонстрируют способность пересекать гематоэнцефалический барьер.

Метаболическая стабильность (гепатоциты).

Метаболическую стабильность соединений измеряли в криоконсервированных гепатоцитах человека (BioreclamationIVT, штат Нью-Йорк, США) в двукратной повторности. Тестовые образцы (или контрольные образцы) добавляли в 24-луночный планшет для инкубации (Becton Dickinson Labware, США), содержащий $0{,}5\times10^6$ гепатоцитов/мл в суспензии. Планшет содержали при 37°C и перемешивали путем постоянного кругового встряхивания (скорость вращения 350 об./мин.). В каждый момент времени (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 и 180 мин.) робот Tecan Evo всасывал 50 мкл инкубационной смеси и 100 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, для гашения реакции. Погашенные смеси распределяли в 96-луночный планшет вместе с 120 мкл водного раствора для уравновешивания содержимого растворителя на 37%. Образцы центрифугировали (300 об./мин. в течение 10 мин), и планшет запечатывали перед введением в систему ЖХ-МС/МС.

Отслеживали подходящие родительские/дочерние ионы для тестового образца и ВС при помощи системы ЖХ-МС/МС. Собственный клиренс ($Cl_{собст}$; выражен в мкл/мин/миллион клеток) определяли, исходя из константы элиминации первого порядка (k, $мин^{-1}$) распада тестового образца и объема инкубации. Данные значения приводили в соответствие с естественным клиренсом в органах ($CL_{ест.}$) с использованием поправочных коэффициентов, специфичных для человека (139×10^6 гепатоцитов/г печени и 25,7 г печени/кг массы тела). Затем естественный клиренс в органах конвертировали в печеночный клиренс ($Cl_{геп}$) с использованием хорошо перемешиваемой модели, как показано ниже, где $Q_ч$ представляет собой кровоток через печень человека.

$$CL_{геп} = \frac{Q_ч * CL_{ест.}}{(Q_ч + CL_{ест.})}$$

Печеночный клиренс выражен в мл/мин/кг. Печеночный клиренс относится к кровотоку через печень, который полностью очищен от соединения. Значение $Cl_{геп}$ человека 20,9 мл/мин/кг соотносится с почти полным клиренсом соединения печенью или 100% кровотока в печени. Соответственно, значение $Cl_{геп}$ человека 6 мл/мин/кг соотносится с клиренсом примерно 29% кровотока в печени. Значение $Cl_{геп}$ человека 2 мл/мин/кг соотносится с клиренсом примерно 10% кровотока в печени. Значение $Cl_{геп}$ человека 1 мл/мин/кг или менее соотносится с клиренсом примерно 5% кровотока в печени или менее. Значение $Cl_{геп}$ человека 0 мл/мин/кг соотносится с недектируемым клиренсом соединения печенью.

В конкретных вариантах реализации предложены соединения, имеющие $Cl_{геп}$ менее 5, 4, 3, 2 или 1 мл/мин/кг при тестировании согласно анализу устойчивости к ферментам печени, описанному выше. В

конкретных вариантах реализации такие соединения не проникают с легкостью через гематоэнцефалический барьер. В конкретных вариантах реализации такие соединения имеют коэффициент оттока MDCKII-MDR1 более 2,5.

В конкретных вариантах реализации предложены соединения, имеющие Cl геп менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мл/мин/кг при тестировании согласно анализу устойчивости к ферментам печени, описанному выше. В конкретных вариантах реализации такие соединения проникают через гематоэнцефалический барьер. В конкретных вариантах реализации такие соединения имеют коэффициент оттока MDCKII-MDR1 2,5 или менее.

Связывание белков.

Связывание белков в плазме определяли с использованием устройства для ускоренного равновесного диализа Rapid Equilibrium Dialysis Device (Thermo Scientific RED Device) или 96-луночного диализного устройства (HTDialysis LLC). В плазму вносили тестируемые/контрольные соединения с обеспечением конечной концентрации 0,5 мкМ (плазма). При необходимости образцы плазмы предварительно инкубировали (2 ч при 37°С) с диизопропилфторфосфатом (ДФФ) при конечной концентрации 100 мкМ для предотвращения разрушения соединений вследствие гидролиза амидов. Подходящие объемы образцов с внесенными соединениями, а также фосфатный буфер без добавок вводили в одно из устройств и инкубировали при 37°С в течение 5 ч при перемешивании со скоростью 500 об./мин. После инкубации равную аликвоту диализированной матрицы (плазмы или буфера) добавляли в равном объеме в противоположную контрольную матрицу таким образом, чтобы объем буфера и плазмы был одинаковым. Смешанные матричные образцы экстрагировали путем осаждения белков с использованием ацетонитрила, содержащего подходящий ВС. Затем образцы центрифугировали в течение 10 мин при 2800 об./мин. Собирали надосадочную жидкость, разбавляли и затем вводили в систему ВЭЖХ-МС/МС или СВЭЖХ-МС/МС. Образцы анализировали путем наблюдения за переходами подходящих родительских/дочерних ионов для тестируемых и контрольных соединений. Соотношения площадей пиков использовали для измерения концентраций тестируемых соединений. Несвязанную фракцию (Afu) определяли как соотношение площадей пиков в буфере, разделенное на соотношение площадей пиков в плазме.

Фармакокинетические (ФК) исследования in vivo.

ФК свойства тестируемых соединений определяли на самцах крыс линии Спрег-Доули Crl:CD(SD), самцах собак породы бигль и самцах яванских макак. Исследования проводили согласно высочайшим стандартам содержания животных в соответствии с национальным законодательством и при одобрении внутренних комитетов по уходу за животными и их использованию.

Соединения вводили при помощи ВВ болюса животным после ночного голодания. Соединения для ВВ введения составляли в форме растворов либо с 1% ДМСО (диметилсульфоксид):20% PEG400 (полиэтиленгликоль 400):79% солевой раствор, либо с 5-50% NMP в D5W (5% декстроза в воде). Составы вводили в диапазоне доз от 0,5 до 2 мл/кг. ВВ доза находилась в диапазоне от 0,5 до 1 мг/кг.

После введения дозы 8-9 серийных образцов крови собирали в течение 24 ч. Образцы смешивали с антикоагулянтом и помещали на влажный лед перед обработкой. Плазму собирали после центрифугирования, экстрагировали при помощи осаждения белков с использованием ацетонитрила, содержащего ВС. Обработанную надосадочную жидкость анализировали при поможи СВЭЖХ или ЖХ-МС/МС с использованием конкретных родительских/дочерних ионных пар для тестируемого образца и ВС. Концентрации в плазме определяли с использованием градуировочной кривой, полученной с использованием известных концентраций аналита. Фармакокинетические параметры с использованием измеренных концентраций вычисляли при помощи Phoenix WinNonlin. Несвязанный клиренс в плазме вычисляли как соотношение общего клиренса в организме, разделенное на несвязанную фракцию в плазме.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, как и обычно понимаемое специалистом с обычной квалификацией в области, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Изобретения, которые были описаны в настоящем документе в качестве иллюстрации, можно подходящим образом применять на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, не описанных конкретно в настоящем документе. Таким образом, например, термины "содержащий", "включающий", "включающий в себя" и т.д. следует трактовать широко и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, использованные в настоящем документе, были использованы как термины для описания, а не ограничения, и в использовании таких терминов и выражений нет намерения исключить любые эквиваленты показанных и описанных признаков или их частей, но при этом понимают, что возможны различные модификации в рамках объема настоящего заявленного изобретения.

Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие литературные источники, упомянутые в настоящем изобретении, явным образом включены посредством ссылки по всей полноте, в том же объеме, как если бы каждый из них был отдельно включен посредством ссылки. В случае конфликта решающую роль будет играть настоящее описание, включая определения.

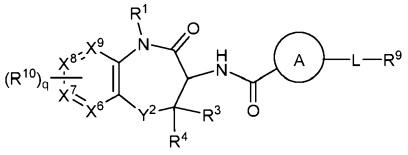
Следует понимать, что несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в совокупности с

вышеупомянутыми вариантами реализации, предполагается, что предшествующее описание и примеры лишь иллюстрируют, а не ограничивают объем настоящего изобретения.

Другие аспекты, преимущества и модификации в рамках объема настоящего изобретения будут очевидны специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

каждый X^6, X^7, X^8 и X^9 представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный галогеном, гидрокси или циано;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

R^3 и R^4 независимо представляют собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

A представляет собой циклоалкильное кольцо, гетероциклильное кольцо или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_1-C_6-алкилом или циано;

L отсутствует или представляет собой -O-, $-S(O)_2-$ или $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой циклоалкил, арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил;

при условии, что имеет место по меньшей мере одно из следующего:

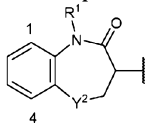
(1) по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

(2) L отсутствует или представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 представляет собой C_1-C_6-алкил или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

(3) Y^2 представляет собой $-C(R^6)_2-$, и один R^6 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, и другой R^6 представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; или два R^6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_1-C_5-алкен-1-ил или циклоалкильное кольцо;

(4) Y^2 представляет собой -O-, и A представляет собой гетероарильное кольцо, замещенное галогеном или циано, или A представляет собой тиазолил или 3- или 4-членное кольцо; один из X^7 и X^9 представляет собой атом азота, и A не является изоксазолом;

(5) R^1 представляет собой C_2-C_6-алкил; или

(6) когда X^9 и X^6 оба представляют собой CH, образуя необязательно замещенное фенильное кольцо, как во фрагменте  , по меньшей мере один заместитель находится в положении 1 или 4 и представляет собой (a) не фтор, хлор или метил в положении 1 и/или (b) не фтор или метил в положении 4;

и при дополнительном условии, что указанное соединение не является 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 5-(дифтор(фенил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамидом; 2-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом или 2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)тиазол-4-карбоксамидом;

где

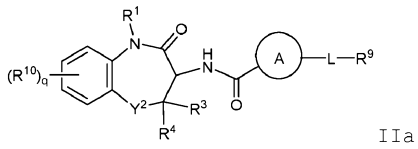
каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную цикличе-

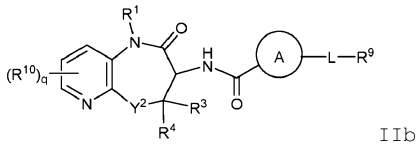
скую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов, и/или одиночное кольцо, или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

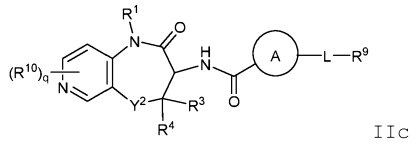
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где соединение представляет собой соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):



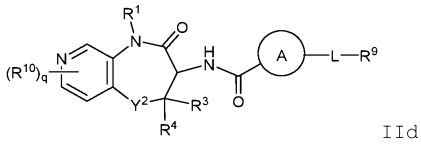
IIa



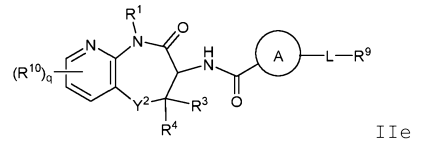
IIb



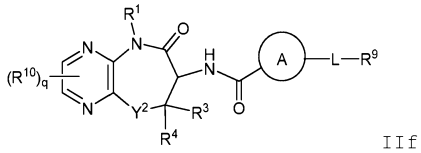
IIc



IId



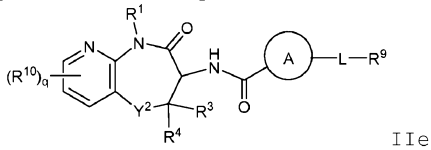
IIe



IIf

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

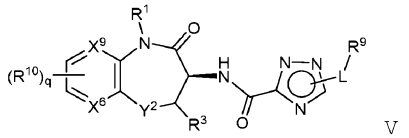
3. Соединение по п.2, в котором соединение представляет собой соединение формулы IIe:



IIe

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

4. Соединение формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 и X^9 независимо представляют собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к ко-

торым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном;

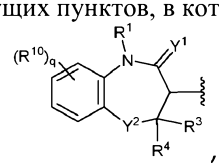
при условии, что когда оба из X^6 и X^9 представляют собой CR^{14}, верно одно или более из (i), (ii), (iii), (iv) и (v): (i) R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или необязательно замещенное гетероциклильное кольцо, (ii) L представляет собой $-C(R^8)_2-$, и каждый R^8 объединен с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила, (iii) R^9 замещен по меньшей мере одним циано, (iv) X^9 не является C-H, C-F, C-Cl или C-CH_3 и/или (v) X^6 не является C-H, C-F или C-CH_3; и дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов и/или одиночное кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

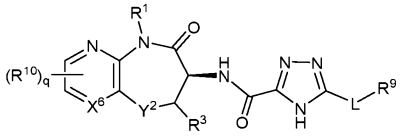
каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором, когда фрагмент представляет собой



q равен 0 или R^{10} представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил, и L отсутствует, тогда кольцо A представляет собой 3-, 4- или 5-членное моноциклическое кольцо.

6. Соединение по п.4, в котором соединение формулы V представлено формулой Va:



Va

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано, или гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6-алкилом, циано или C_1-C_6-алкокси;

каждый R^{10} независимо представляет собой циано, галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

дополнительно где

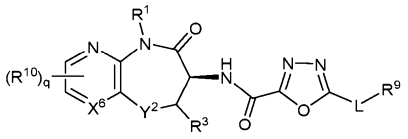
каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероато-

мами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов, и/или одиночное кольцо, или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

7. Соединение формулы VI



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, где

q равен 0, 1 или 2;

X^6 представляет собой N или CR^{14};

R^1 представляет собой H или C_1-C_6-алкил;

Y^2 представляет собой -O- или $-C(R^6)_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_1-C_6-алкил, или R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

L представляет собой $-C(R^8)_2-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или галоген, или два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

R^9 представляет собой арил, необязательно замещенный галогеном или циано;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген или C_1-C_6-алкил; и

R^{14} представляет собой водород, циано, галоген, C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C_1-C_3-алкокси, необязательно замещенный галогеном; и

дополнительно где

каждый циклоалкил независимо представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода в кольце, имеющую одиночное кольцо или несколько колец, где циклоалкил может быть конденсированным, мостиковым или спиро;

каждый гетероциклил независимо представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 2 до 20 атомов углерода в кольце с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более оксо (C=O) или N-оксидных (N-O-) фрагментов, и/или одиночное кольцо, или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро; и

каждый гетероарил независимо представляет собой ароматическую группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода в кольце, одиночное кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

8. Соединение по п.6 или 7, в котором R^6 представляет собой CR^{14}.

9. Соединение по п.6 или 7, в котором R^6 представляет собой N.

10. Соединение по п.6 или 7, в котором R^{14} представляет собой водород.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 представляет собой C_1-C_6-алкил.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 представляет собой метил.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^3 представляет собой водород.

14. Соединение по любому из пп.1-13, в котором R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил.

15. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R^3 и R^6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

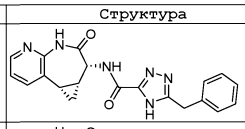
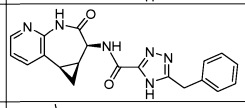
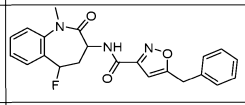
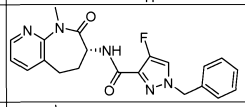
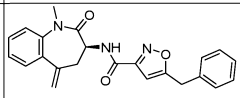
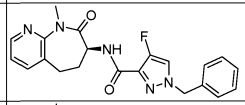
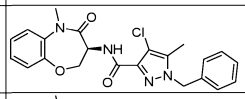
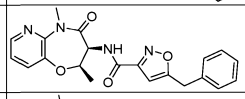
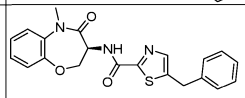
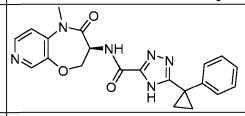
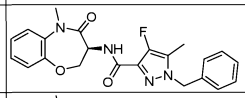
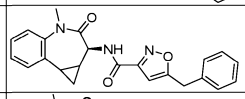
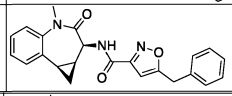
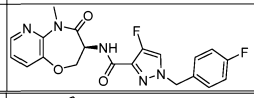
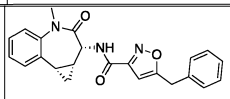
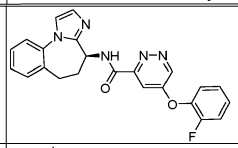
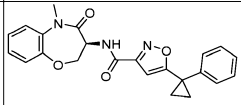
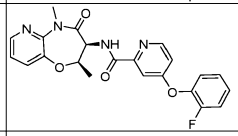
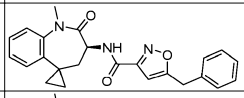
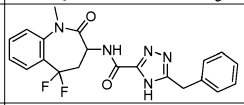
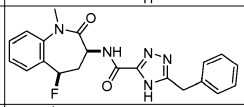
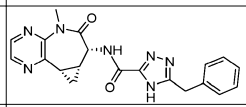
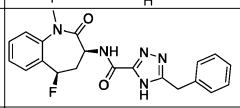
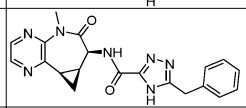
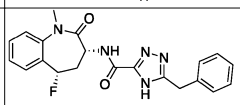
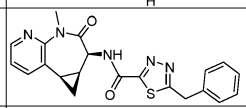
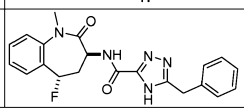
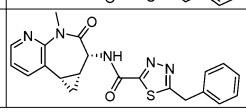
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором L отсутствует или представляет собой $-S(O)_2-$ или $-C(R^8)_2-$.

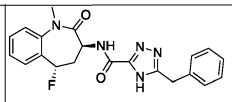
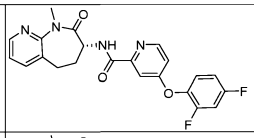
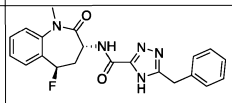
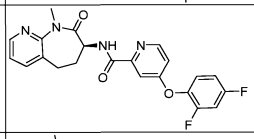
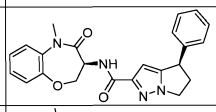
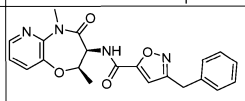
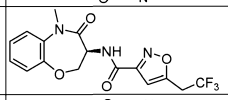
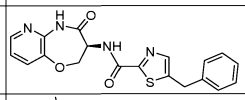
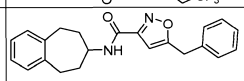
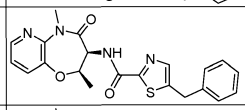
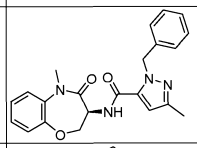
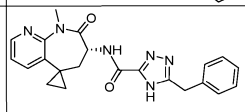
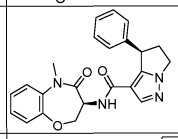
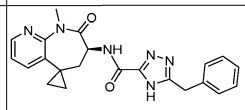
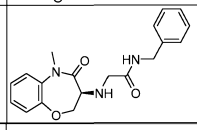
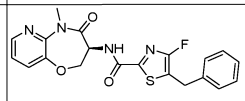
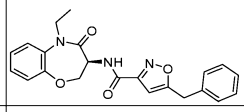
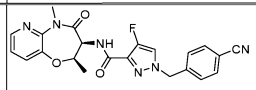
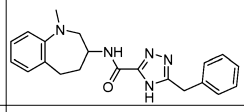
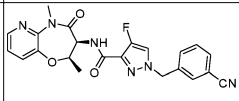
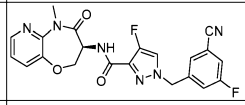
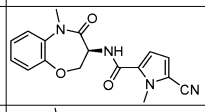
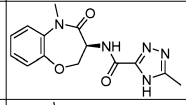
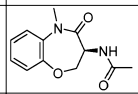
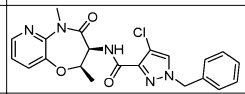
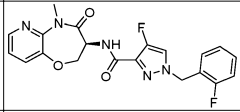
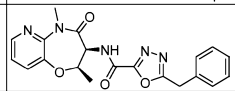
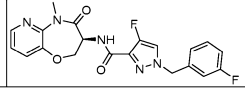
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором два R^8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

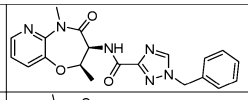
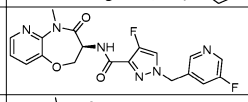
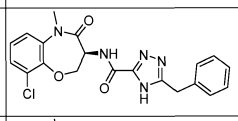
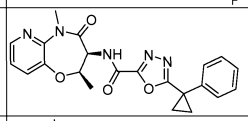
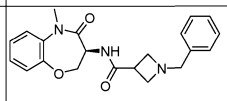
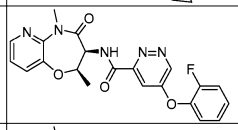
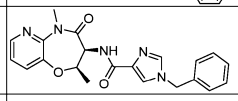
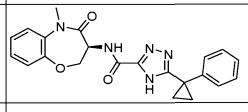
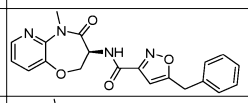
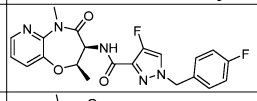
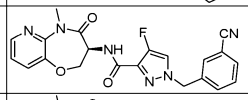
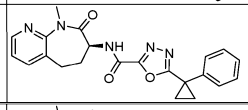
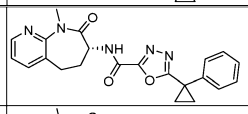
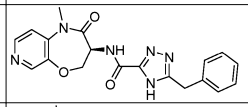
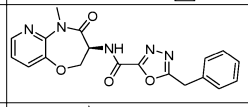
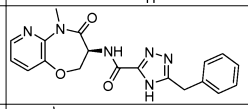
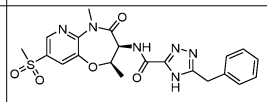
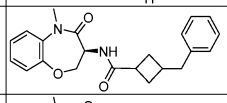
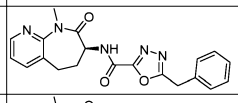
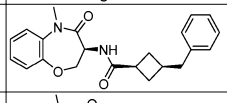
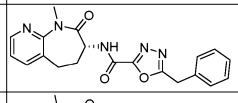
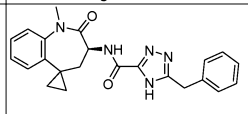
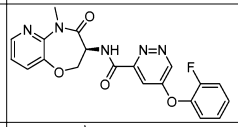
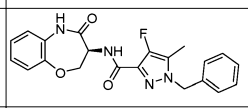
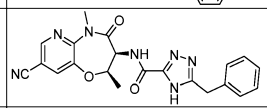
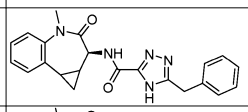
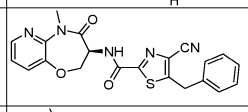
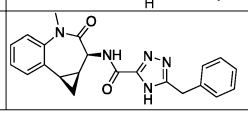
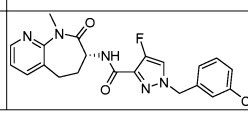
18. Соединение по п.17, в котором L представляет собой $-C(R^8)_2-$, и два R^8 взяты совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропила.

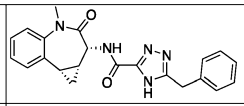
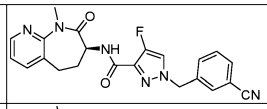
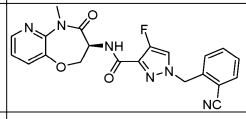
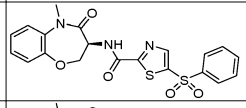
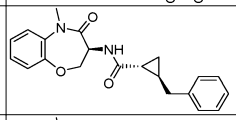
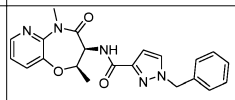
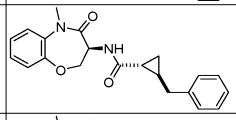
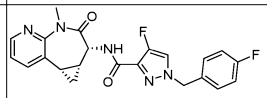
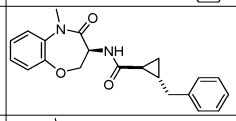
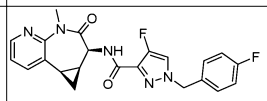
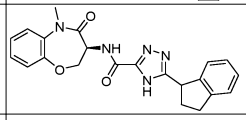
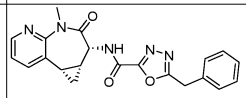
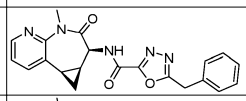
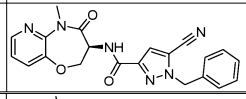
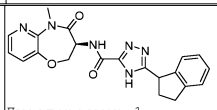
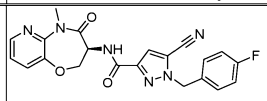
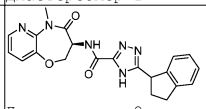
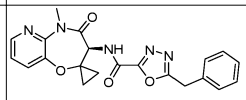
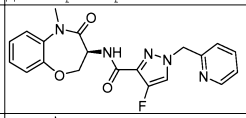
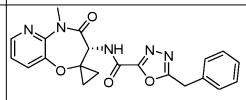
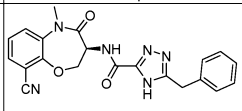
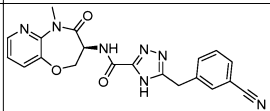
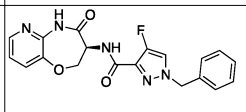
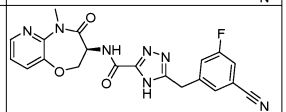
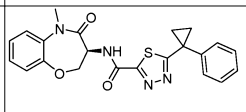
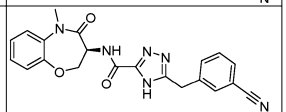
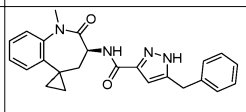
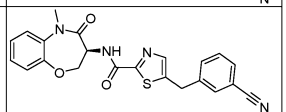
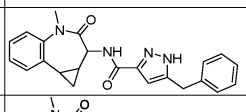
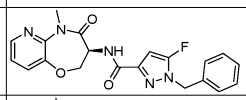
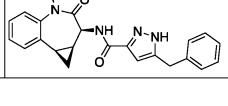
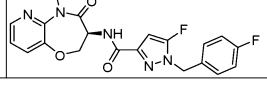
19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^9 представляет собой необязательно замещенный пиридил, фенил или 2,3-дигидро-1H-инденил.

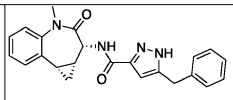
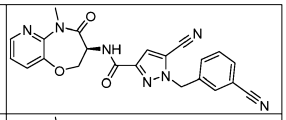
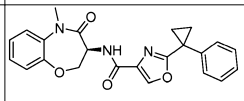
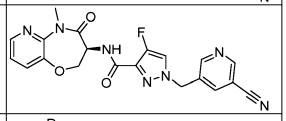
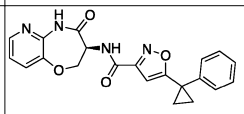
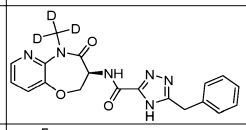
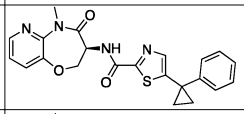
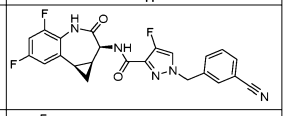
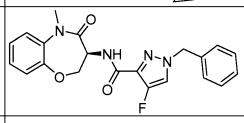
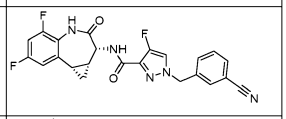
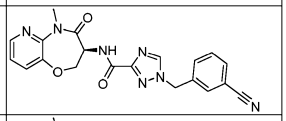
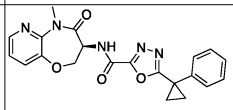
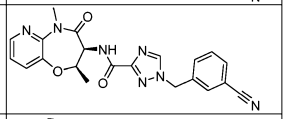
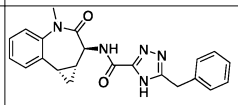
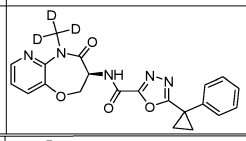
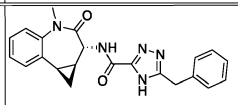
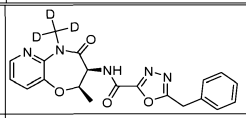
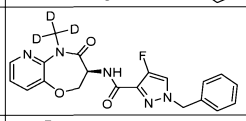
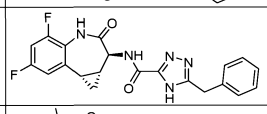
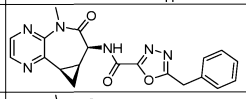
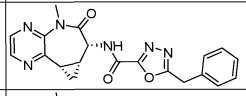
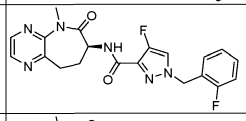
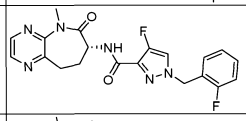
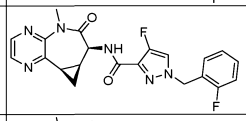
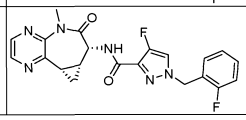
20. Соединение, которое представляет собой:

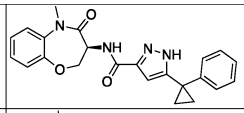
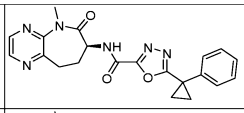
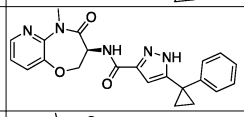
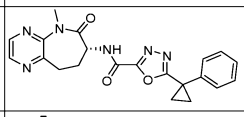
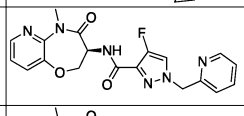
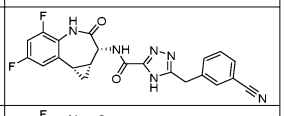
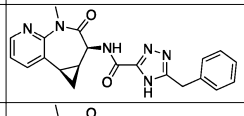
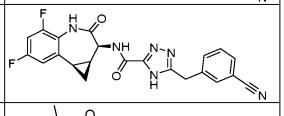
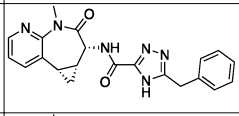
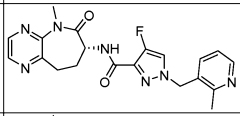
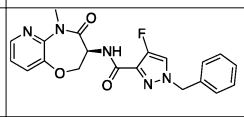
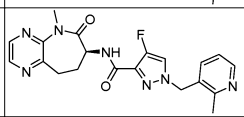
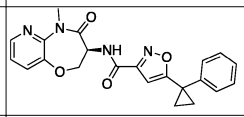
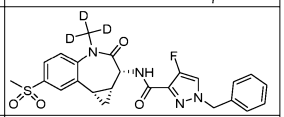
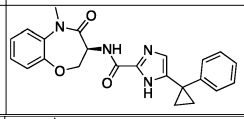
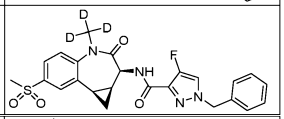
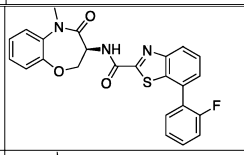
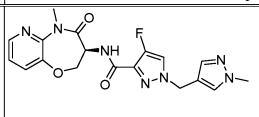
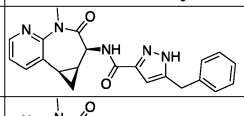
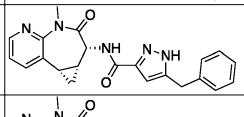
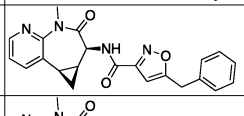
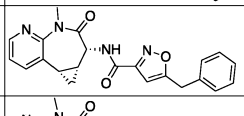
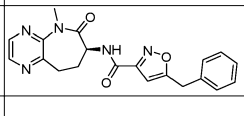
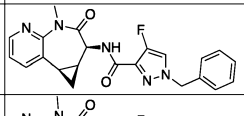
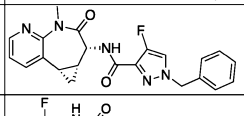
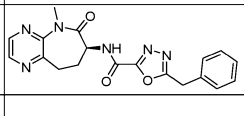
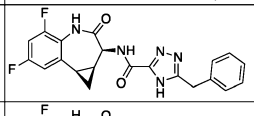
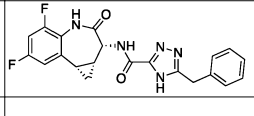
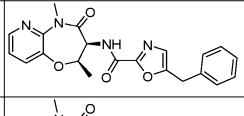
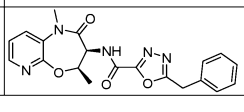
No.	Структура	No.	Структура
		110A	
		110B	
2		111A	
3		111B	
4		112	
5		113	
6			
7			
7A		115	
7B		116	
8		117	
9			
10			
11		119A	
11A		119B	
11B		120A	
12		120B	

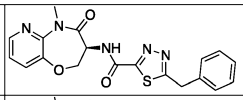
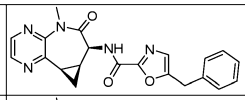
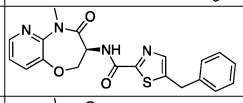
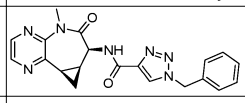
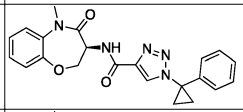
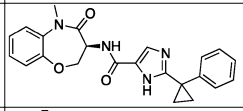
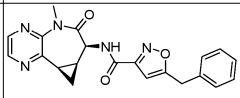
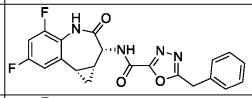
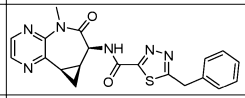
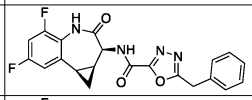
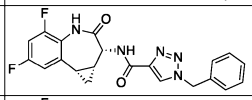
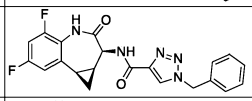
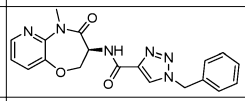
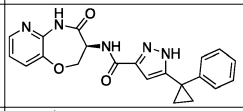
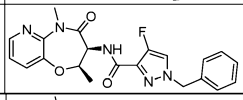
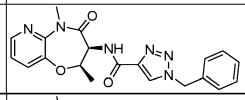
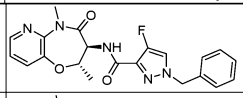
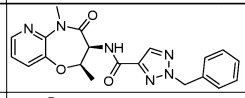
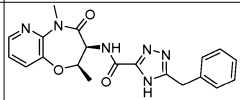
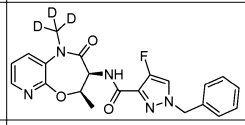
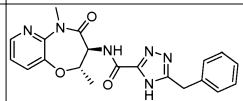
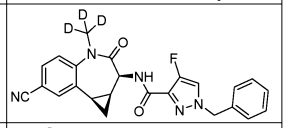
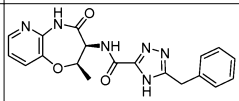
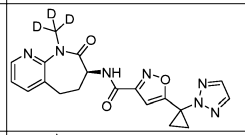
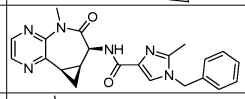
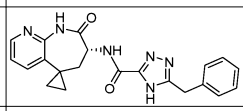
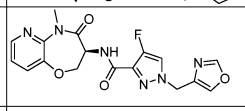
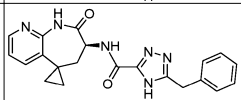
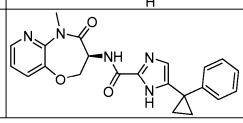
12A		121A	
12B		121B	
13		122	
14		123	
15		124	
16		125A	
17		125B	
18		126	
19		127	
20		128	
		130	
24			
25			
26		132	
		133	
		134	
		135	

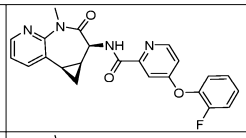
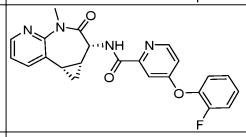
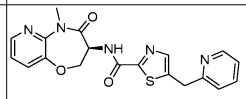
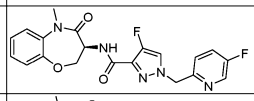
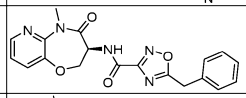
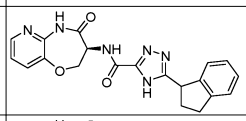
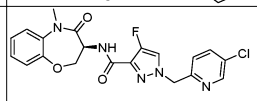
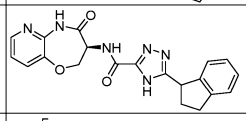
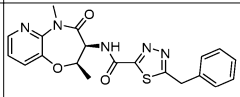
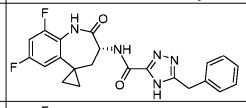
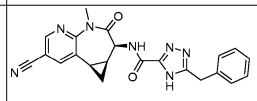
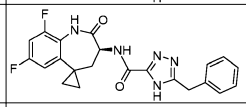
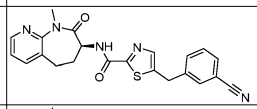
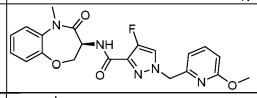
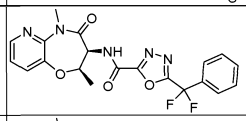
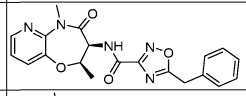
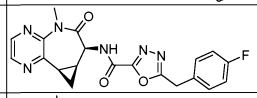
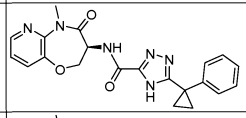
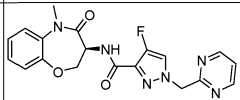
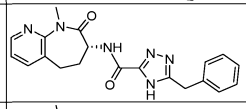
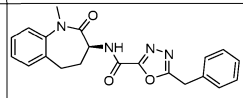
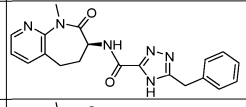
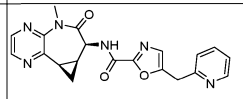
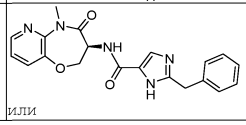
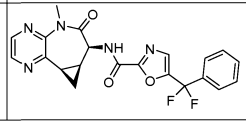
		136	
		137	
32		138	
33		139	
		140	
35			
		142	
		143	
		144	
		145A	
		145B	
41		146	
42		147	
43		148A	
43A		148B	
44		149	
45		150	
46		151	
46A		152A	

46B		152B	
		153	
49			
50		155	
50A		156A	
50B		156B	
51		157A	
		157B	
		158	
54A	 Диастереомер 1	159	
54B	 Диастереомер 2	160A	
55		160B	
56		161	
57		162	
58		163	
59		164	
60		165	
60A		166	

60B		167	
61		168	
62		169	
63		170A	
64		170B	
		171	
66		172	
67A		173	
67B		174	
		175	
		176	
		177A	
		177B	
		178A	
		178B	
		179A	
		179B	

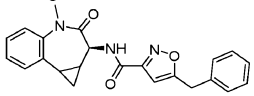
72		180A	
73		180B	
74		181A	
75A		181B	
75B		182A	
76		182B	
77		183A	
78		183B	
79		184	
80A			
80B			
81A			
81B		188	
82A			
82B		190	
83A			
83B		192	
		193	

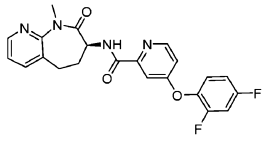
85		194	
86		195	
87			
88		197	
89A		198	
89B			
90A			
90B		201	
91			
92		203	
93		204	
94		205	
95		206	
96		207	
		208	
98A		209	
98B			
99			

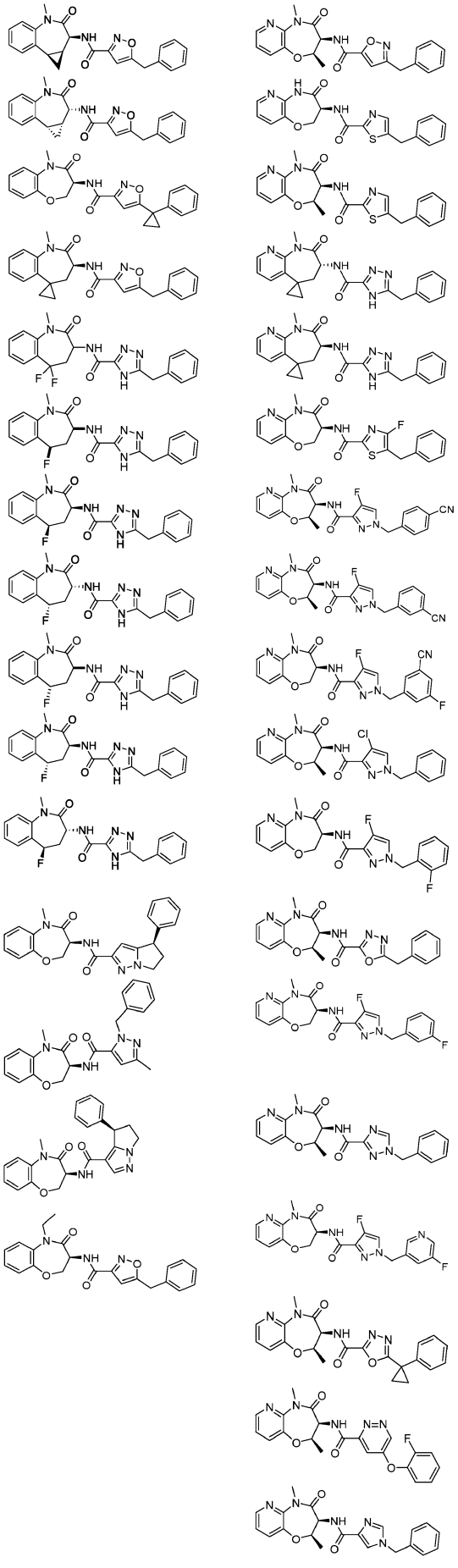
100A			
100B		213	
		214	
		215	
102A		216	
102B		217	
103A		218	
103B		219	
		220	
		221	
		222	
		223	
106		224	
107A		225	
107B		226	
108	 или	227	

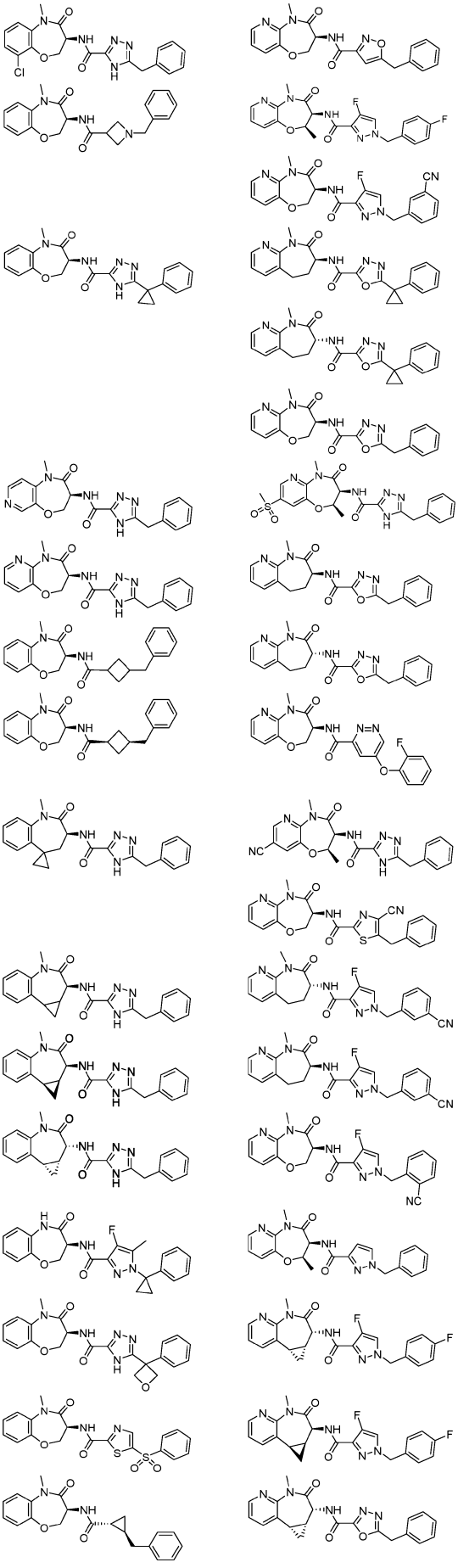
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

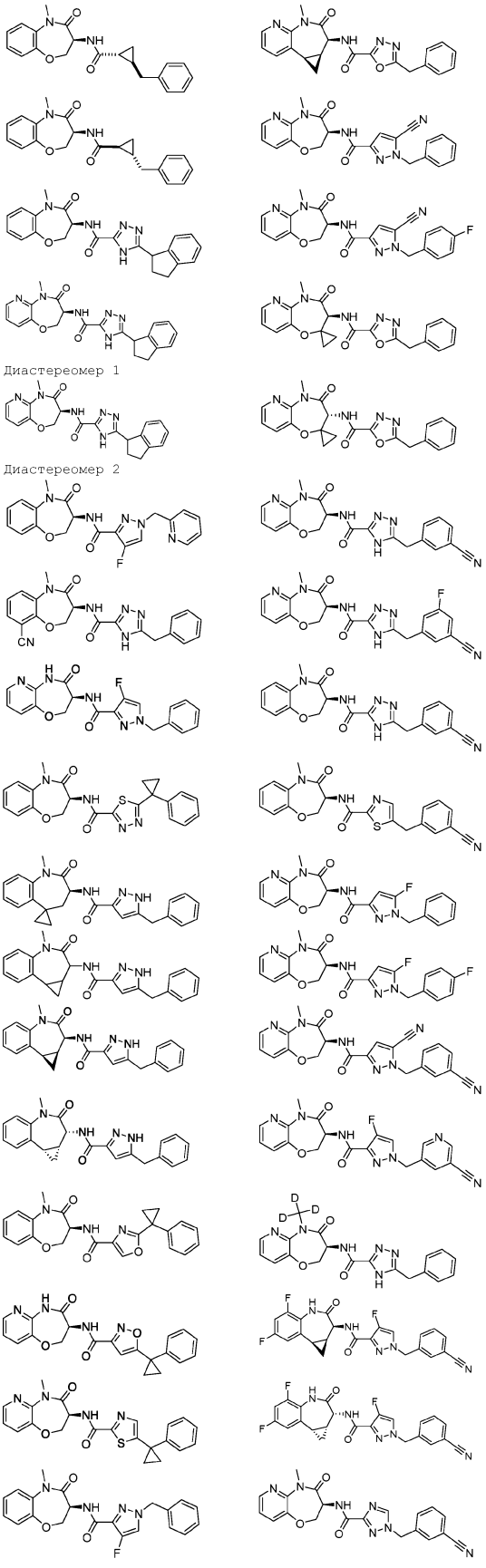
21. Соединение, которое представляет собой:





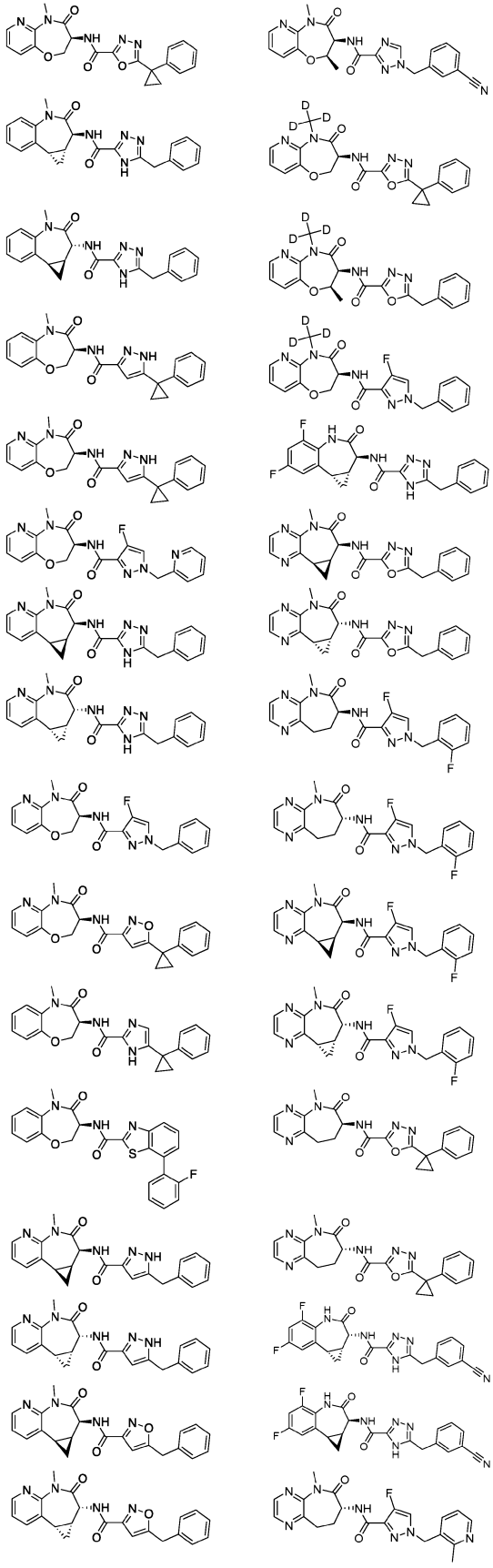


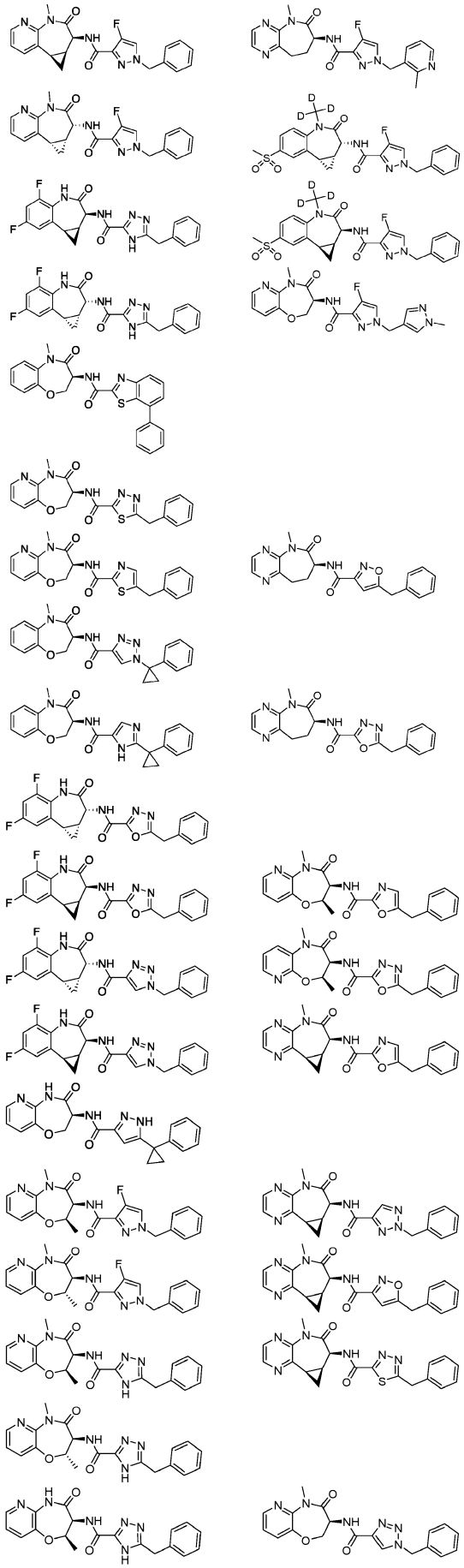


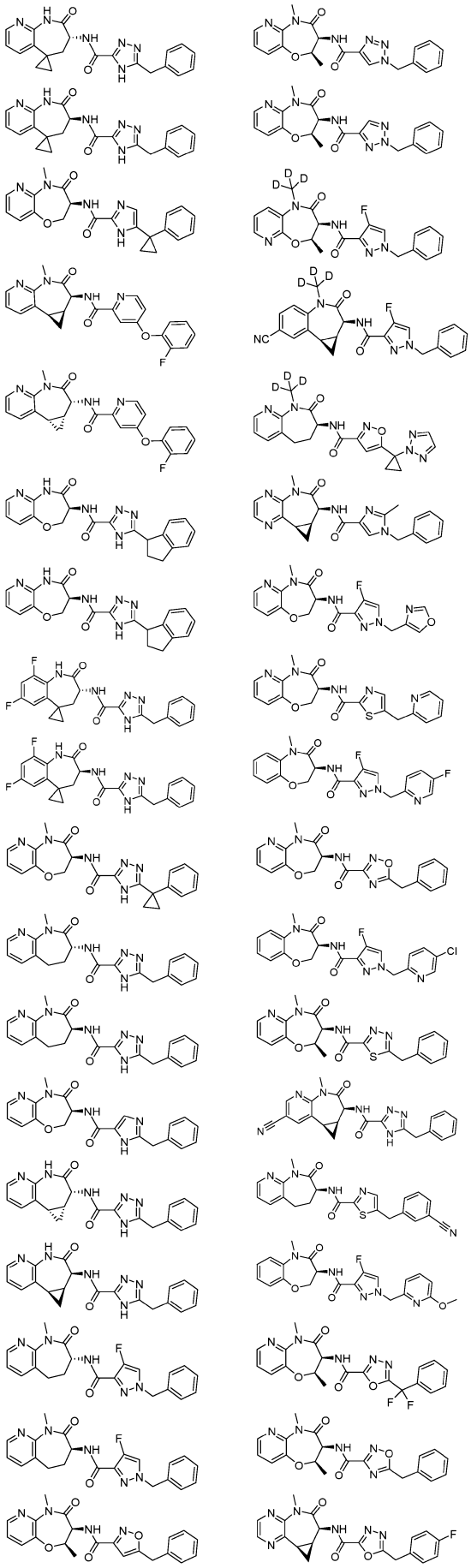


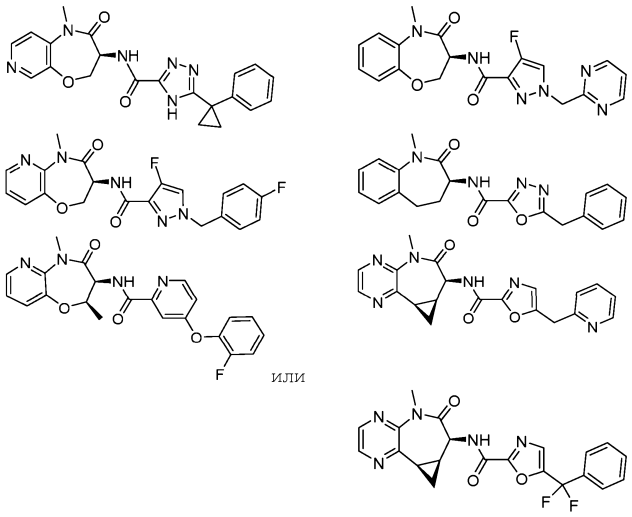
Диастереомер 1

Диастереомер 2



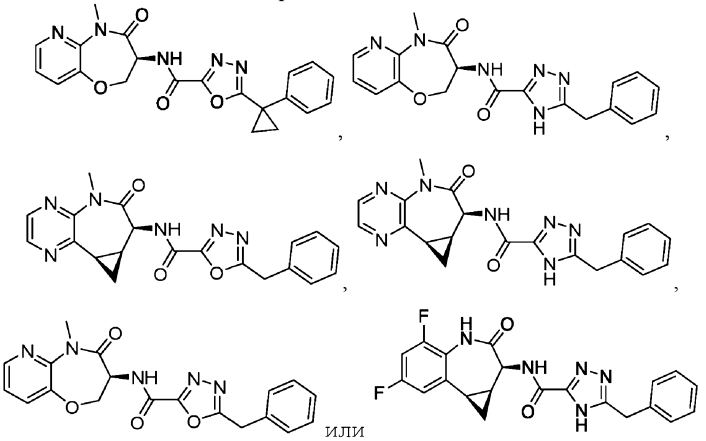






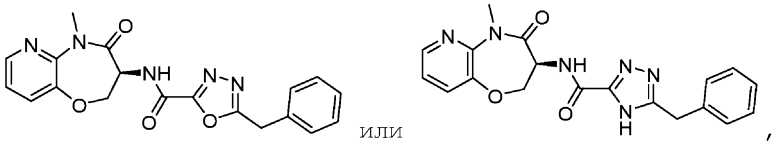
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

22. Соединение по п.21, где соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

23. Соединение по п.22, где соединение представляет собой:



или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и вспомогательное вещество.

25. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или фармацевтической композиции по п.24 нуждающемуся в этом субъекту.

26. Способ по п.25, в котором заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, некротическое заболевание клеток, нейродегенеративное заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание глаз, злокачественное новообразование, иммуноопосредованное заболевание, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, отслоение сетчатки, пигментную дистрофию сетчатки, макулярную дегенерацию, панкреатит, атопический дерматит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системную красную волчанку, синдром Шегрена, системную склеродермию, антифосфолипидный синдром, васкулит, остеоартрит, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные болезни печени и желчных путей, первичный склерозирующий холангит, нефрит, глютеиновую болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), отторжение трансплантата, ишемическое и реперфузионное повреждение солидных органов, сепсис, синдром системной воспалительной реакции, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, астму, рассеянный склероз, диабет I

типа, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, лихорадку, связанную с интерлейкин-1-превращающим ферментом, хроническую обструктивную болезнь легких, периодический синдром, связанный с фактором некроза опухолей, периодонтит, травму, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, инфекцию, лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна-Пика, амиотрофический боковой склероз (АБС/болезнь Лу Герига), деменцию, связанную с ВИЧ, дегенеративное заболевание сетчатки, глаукому, возрастную дегенерацию макулы, псориаз, псориатический артрит, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, деменцию, болезнь Хантингтона, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемию головного мозга, атаксию Фридрейха, ревматоидный артрит, болезнь телец Леви или прионное нарушение.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2