



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129516** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**C07D 487/14** (2006.01)**C07D 223/06** (2006.01)**C07D 223/10** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/55** (2006.01)

A61P 25/00

A61P 25/24 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

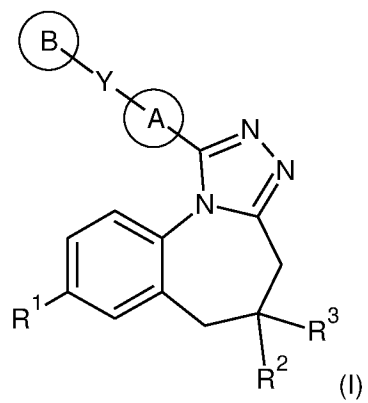
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: a 2020 04230	(72) Винахідник(и): Башка Ференц (HU), Бозо Ева (HU), Бата Імре (HU), Сондіне Кордаш Крістіна (HU), Вукіч Крістіна (HU)
(22) Дата подання заявки: 14.12.2018	(73) Володілець (володільці): РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.05.2025	(74) Представник: Девізорова Надія Вікторівна, ресстр. №203
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P1700521	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 106349241 A, 25.01.2017 WO 2005/068466 A1, 28.07.2005 WO 2014/048945 A1, 03.04.2014 WO 2004/074291 A1, 02.09.2004 WO 2011/131596 A1, 27.10.2011 WO 2008/052628 A1, 08.05.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.12.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.10.2020, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.05.2025, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2018/060077, 14.12.2018	

(54) ТРИАЗОЛОБЕНЗАЗЕПІНИ ЯК АНТАГОНІСТИ V1a-РЕЦЕПТОРІВ ВАЗОПРЕСИНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до похідних 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіну загальної формули (I), та/або до їх солей, та/або до їх геометричних ізомерів, та/або до їх стереоізомерів, та/або до їх енантіомерів, та/або до їх рацематів, та/або до їх діастереомерів, та/або до їх біологічно активних метаболітів, та/або до їх неактивних попередників (проліків), та/або до їх сольватів, та/або до їх гідратів, та/або до їх поліморфів, які є модуляторами V1a рецепторів центральної та/або периферичної дії, конкретніше - антагоністами V1a рецепторів, Додатковим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук та інтермедіатів (проміжних продуктів) способу одержання, Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки окремо або сполуки спільно з однією або більше іншими активними речовинами, а також до їх застосування при лікуванні та/або профілактиці хвороби або стану, пов'язаного з функцією V1a рецепторів.

UA 129516 C2



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до похідних 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну загальної формули (I), та/або до їх солей, та/або до їх геометричних ізомерів, та/або до їх стереоізомерів, та/або до їх енантіомерів, та/або до їх рацематів, та/або до їх діастереомерів, та/або до їх біологічно активних метаболітів, та/або до їх неактивних попередників (проліків), та/або до їх сольватів, та/або до їх гідратів, та/або до їх поліморфів, які є модуляторами V1a рецепторів центральної та/або периферичної дії, конкретніше – антагоністами V1a рецепторів. Додатковим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук і проміжних сполук (інтермедіатів) способу одержання. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки, а також до їх застосування при лікуванні та/або профілактиці хвороби або стану, пов'язаного з функцією V1a рецепторів.

ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ, CYIQNCPRG) є пептидним гормоном, що складається з 9 амінокислот, який продукується крупноклітинними нейронами паравентрикулярного (PVN; від англ.: paraventricular nucleus) і супраоптичного (SON; від англ.: supraoptic nucleus) ядер гіпоталамуса і секретується безпосередньо в задню долю гіпофіза, де гормон зберігається до проникнення в кровотік. На периферії основна роль вазопресину полягає в скороченні кровоносних судин, а також в участі в метаболізмі глюкози і в регуляції виведення.

З цієї причини стани, викликані недостатньою секрецією вазопресину, тобто дефіцитом вазопресину, можуть призвести до патологічних змін в організмі, таких як центральна форма нецукрового діабету або аномальний низький кров'яний тиск (гіпотензія), тоді як в разі підвищених рівнів вазопресину або його екзогенного введення можуть спостерігатися різні форми посилення агресивної поведінки [Ferrid et al., BMC Neuroscience 2008, 9:111].

Окситоцин (ОКТ, CYIQNCPLG) – це споріднений вазопресину пептидний гормон, що відрізняється від нього однією амінокислотою, і його рецептор також є спорідненим рецептором вазопресину. Ефекти (впливи) сполук на окситоцинові рецептори проявляють видоспецифічні відмінності, але сам гормон окситоцин є ідентичним у різних видів ссавців. Схожим чином, пептид вазопресин є однаковим у всіх ссавців (за винятком сумчастих тварин і свиней), і ефекти, здійснювані через його рецептори, також можуть проявляти видоспецифічні відмінності. Добре відомий анксиолітичний ефект окситоцину, що викликається в центральній нервовій системі [Neumann ID. J Neuroendocrinol 2008, 20(6): 858-65], тому інгібування окситоцинових рецепторів у центральній нервовій системі може викликати тривожний розлад як небажаний побічний ефект.

Розрізняють три види рецепторів вазопресину, і всі вони є рецепторами, зв'язаними з G-білками. Рецептор V1a (V1aR) експресується централью в корі головного мозку, гіпокампі і гіпофізі, крім того – периферично в печінці, гладкій мускулатурі судин, легенях, матці й семенниках [Frank et al., Eur J Pharmacol 2008, 583:226-42]. Рецептори V1b (V1bR) також можна виявити в корі головного мозку, гіпокампі і гіпофізі, а на периферії вони грають важливу роль у регуляції діяльності підшлункової залози і надниркових. На противагу цьому, рецептори V2 (V2R) в основному локалізовані на периферії – у нирках, де вони підвищують реабсорбцію води, тим самим забезпечуючи антидіуретичний ефект вазопресину [Robben et al., Am J Physiol Renal Physiol 2007, 292(1): F253-60]. Відповідно, за рахунок змін у регуляції водного балансу вплив на V2 рецептори може викликати небажаний побічний ефект.

Вторинний сигнальний шлях V1a і V1b рецепторів включає зміну внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} через фосфатидилінозитол, тоді як V2 рецептори активують фермент аденілатциклазу й впливають на рівні цАМФ [Gouzenes et al., J Physiol 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., Pflugers Arch 1999, 437(2):219-26].

Важлива роль належить V1a рецепторам у регуляції циркадного ритму. Третина нейронів у супрахіазматичному ядрі експресує вазопресин, і мРНК V1a рецепторів проявляє добові флуктуації у цій ділянці мозку, причому найвищі значення можна спостерігати вночі [de Vries and Miller, Prog Brain Res 1998, 119:3-20]. Вазопресин проявляє статевий диморфізм у здійсненні поведінкових ефектів, не дивлячись на те, що розподіл і кількість V1aR мРНК не розрізняються у чоловіків і жінок [Szot et al., Brain Res Mol Brain Res 1994, 24(1-4):1-10]. Експерименти на мишах показали, що підвищену абсорбцію води перед періодом сну запускають їх внутрішній годинник, а не фізіологічні потреби [Gizowski et al., Nature 2016, 537(7622):685-8]. Порушення сну є основним супутнім симптомом аутизму [Glickman, Neurosci Biobehav Rev 2010, 34(5):755-68].

Вазопресин у головному мозку діє як нейромодулятор, його підвищений рівень можна виявити в мигдалині в умовах стресу [Ebner et al., Eur J Neurosci 2002, 15(2):384-8]. Відомо, що

стресові життєві ситуації підвищують вірогідність розвитку депресії і тривоги [Kendler et al., Arch Gen Psychiatry 2003, 60(8):789-96; Simon et al., Recent Pat CNS Drug Discov, 2008, 3(2):77-93; Egashira et al., J Pharmacol Sci 2009, 109(1):44-9; Bielsky et al., Neuropsychopharmacology 2004, 29(3):483-93]. Експресія V1aR в головному мозку є високою, особливо в деяких частинах

5 лімбічної системи, таких як мигдалина, латеральна перегородка і гіпокамп, які грають важливу роль у розвитку тривоги. Самці мишей з нокаутованим геном V1aR проявляють понижену тривожність у тестах з підйнятим хрестоподібним лабіринтом, тестах «відкритого поля» і в тестах з темно-світлою камерою, проте ці відмінності не удалося виявити у самок [Bielsky et al., Behav Brain Res 2005, 164(1):132-6].

10 Самці мишей з нокаутованим геном V1aR не проявляли фенотипічної відмінності в руховій активності. В експериментах з нормальним циклом «світло-темрява» миші з нокаутованим (вимкненим) геном V1aR не проявили відмінностей у порівнянні з їх однопометниками дикого типу, проте в експериментах, виконаних при постійній темряві, добовий ритм мишей з нокаутованим геном V1aR значно зрушувався [Egashira et al., Behav Brain Res 2007, 178(1):123-7].

15 Миші з нокаутованим геном V1aR проявили модифіковану активність у випробуванні з предстимульним гальмуванням, тобто у випробуванні, яке схвалене як модель на тваринах дефіциту сенсорно-моторної активності, спостережуваного у більшості пацієнтів, що страждають на шизофренію. Egashira et al. продемонстрували знижену функцію в тесті на соціальну взаємодію, який придатний для виміру соціально-когнітивної поведінки у мишей з нокаутованим геном V1aR, у мишей обох статей, але цього не спостерігалось після лікування антагоністом [Bleickard et al., Psychopharmacology (Berl), 2009, 202:711-18].

20 Два мікросателітних поліморфізму, пов'язаних з аутизмом, можна визначити в разі варіантів гена AVPR1A, що кодує V1a рецептор [Kim et al., Mol Psychiatry 2002, 7:503-7; Yirmiya et al., Mol Psychiatry 2006, 11:488-94; Yang et al., Psychiatry Res, 2010, 178(1):199-201; Yang et al., Neurosci Lett 2010, 479(3):197-200]. На генетичний зв'язок також вказує те, що порушену активацію мигдалини можна виявити у пацієнтів, що мають дві алелі ризику в гені V1aR. Показано, що ці модифіковані рецептори здатні змінювати поріг активації мигдалини під час процесу емоційного розпізнавання облич [Meyer-Lindenberg et al., Mol Psychiatry 2009, 14:968-75].

30 Дані доклінічних досліджень також підтверджують ефективність антагоністів V1aR при аутизмі. Широко використовуваною і затвердженою моделлю аутизму на тваринах є вивчення поведінки щурів, підданих дії вальпроату (VPA; від англ.: valproate) внутрішньоутробно. Знижену соціальну поведінку тварин, що отримували обробку VPA, можна було відновити до нормального рівня сполукою-антагоністом V1aR. У функціональному дослідженні з використанням магнітно-резонансної візуалізації також було виявлено, що при використанні антагоніста V1aR знижені значення перфузії відновлювалися в різних ділянках головного мозку тварин, що пренатально отримували VPA. Знижена функція кори головного мозку, нижнього горбика чотиригорбикового тіла, гіпокампа і гіпоталамуса підвищувалася при лікуванні антагоністом V1aR, тоді як у вентральній ділянці покривки середнього мозку, смугастому тілі і верхньому горбику чотиригорбикового тіла посилена перфузія нормалізувалася антагоністом V1aR [Grundschober et al., poster, представлений на Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 2014, Phoenix, USA]. З цієї причини передбачається, що можуть бути перспективними сполуки-антагоністи V1aR, що демонструють добре проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

45 Вплив на V1aR дрібними молекулами-антагоністами є багатообіцяючою стратегією для лікування різних патологічних станів жіночих статевих органів (у тому числі, але без обмеження цим, дисменореї, сексуальної дисфункції), тривалих патологічних станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску (у тому числі, але без обмеження, цим, гіпертензії та/або хронічної серцевої недостатності), станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину (у тому числі, але без обмеження цим, нецукрового діабету, ниркової недостатності, нефротичного синдрому і цирозу). Його можна визнати іншою перспективною стратегією при лікуванні тривожних розладів, депресії, агресії і розладів центральної нервової системи, коли один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з вказаними трьома захворюваннями або

50 демонструє коморбідність з ними. Сюди відносяться, але не обмежені цим, розлади аутистичного спектру (високофункціональний аутизм, синдром Аспергера, неуточнене глибоке порушення розвитку (PDD-NOS; від англ.: Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified), розлад аутистичного спектру (ASD; від англ.: autism spectrum disorder) або його пізні синдромні форми: синдром ламкої Х-хромосоми, синдром Прадера-Віллі, синдром Ретта, туберозний склероз), обсесивно-компульсивний розлад (OCD; від англ.: obsessive compulsive

disorder), пізні форми синдрому Дауна і посттравматичний стресовий розлад (PTSD; від англ.: post-traumatic stress disorder). Антагоністи V1aR також придатні для лікування агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості (у тому числі, але без обмеження цим, пацієнтів з ASD або тих, що страждають на хворобу Хантінгтона (HD; від англ.: Huntington's disease) або різними формами шизофренії), поведінкових гіперактивних розладів (у тому числі, але без обмеження цим, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD; від англ.: attention deficit hyperactivity disorder)), когнітивних розладів (у тому числі, але без обмеження цим, деменції, помірних когнітивних порушень (MCI; від англ.: mild cognitive impairments), когнітивних порушень, пов'язаних з шизофренією (CIAS; від англ.: cognitive impairment associated with schizophrenia), і хвороби Альцгеймера) та інших нейропсихіатричних розладів (у тому числі, але без обмеження цим, шизофренії і супутніх хвороб).

Багато заявок на патенти присвячено антагоністам V1a рецепторів, наприклад – в публікаціях Otsuka розкриті бензогетероциклічні похідні [WO 95/034540 A1, WO 2009/001968 A1, WO 2011/052519 A1], в публікаціях Astellas Pharma (Yamanouchi) розкриті конденсовані похідні бензодіазепіну і триазолу [WO 95/03305 A1, WO 01/87855 A1, WO 02/44179 A1], в публікаціях AbbVie розкриті похідні оксиндолу [WO 2006/072458 A2, WO 2006/100082 A2], в публікаціях Bayer Pharma розкриті похідні арилтриазолу або гетероарилтриазолу [WO 2017/191102 A1, WO 2017/191107 A1, WO 2017/191114 A1]. Пізні похідні, що містять бензоазуленове ядро [WO 2005/068466 A1, WO 2006/021213 A2, WO 2006/021882 A1, WO 2011/114109 A1, WO 2011/128265 A1, WO 2011/141396 A1, WO 2014/127350 A1], похідні спіроіндолінону та індолкарбонільні похідні [WO 97/15556 A1, WO 2007/009906 A1, WO 2007/014851 A2] також описані як антагоністи V1a рецепторів.

У перших клінічних дослідженнях V1a рецептор розглядали як периферичну мішень, тому при розробці сполук було вигідним погане проникнення в мозок. Таким був релковаптан - сполука з індоліновим ядром компанії Sanofi [SR-49059, WO 93/03013], випробування якого було доведене до фази 2 клінічних досліджень. Серед досліджених показань були передчасні пологи, тазовий біль під час менструації, дисменорея [Brouard et al., Br J Obstetr Gynaecol 2000, 107:614-9], серцева недостатність, гіпертензія і коронарний спазм, проте його також випробовували як антинеопластичний агент при дрібноклітинній карциномі легенів до тих пір, поки останнє клінічне дослідження не було зупинене в 2003 р. [Serradeil-Le Gal et al., Prog Brain Res 2002, 139:197-210; AdisInsight: Relcovaptan - останнє оновлення інформації: 03 жовтня 2006 р. <http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942>]. Релковаптан проходив клінічні дослідження з 1993 р., і він є найчастіше використовуваним in vitro препаратом для дослідження V1aR [Tahara et al., Br J Pharmacol 2000, 129:131-9].

Компанія Pfizer досліджувала отриману ними похідну триазолу [PF 00738245 WO 2005/063754 A1] і сполуку PF-184563 з триазолобензодіазепіновим ядром [WO 2004/074291 A1] в доклінічному дослідженні, присвяченому дисменореї; згідно з отриманими даними ці сполуки є ефективними антагоністами V1aR [Russell et al., Eur. J Pharmacol, 2011, 670(2): 347-355; Johnson et al., Bioorg Med Chem Lett 2011, 21:5684-7], але їх дослідження було припинене.

Завдяки дослідженню ефектів (впливів), що діють на центральну нервову систему, лікування депресії і тривоги також стало новою терапевтичною галуззю. Сполука JNJ-17308616 компанії Johnson & Johnson із спіробензазепіновим ядром була одною з перших сполук-антагоністів V1aR, що діють на центральну нервову систему [Bleickard et al., Psychopharmacology (Berl.), 2009, 202:711-18; WO 02/02531 A1], яка продемонструвала ефективність у багатьох різних експериментальних моделях на тваринах, які використовували для дослідження тривожних станів: значне зниження тривожної поведінки в тестах з підйнятим хрестоподібним лабіринтом, в тесті із закопуванням кульок і в тесті з викликаною розлученням з матір'ю ультразвуковою вокалізацією в дитинчат щурів. Хоча було показано, що речовина ефективно впливає на тривожність у підйнятому «О-лабіринті» і умовну реакцію вилизування, проте, унаслідок поганої метаболічної стабільності, вимірної у гризунів, його ефективність була низькою і вимірною лише у високих дозах, тому речовину було важко тестувати.

Антагоністи V1aR, синтезовані компанією Azevan, - похідні азетидону SRX246 і SRX251 [також відомі як API246 або API251, публікація WO 03/031407 A2] - також були доведені до фази клінічних випробувань. Клінічні дослідження SRX246 продовжуються і в даний час відносно лікування агресії, інтермітуючого експлозивного розладу і дратівливості при хворобі Хантінгтона і посттравматичному стресовому розладі, а також у поведінкових моделях тривоги й страху у людини [AdisInsight: SRX 246 - Останнє оновлення інформації: 16 лютого 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656>]. Було проведено клінічне дослідження можливості застосування SRX251 для лікування дисменореї, але дослідження фази 1 були припинені в 2016 р.; крім того, як і SRX246, його досліджували відносно агресії в доклінічному

дослідженні [AdisInsight: SRX 251 - Останнє оновлення інформації: 04 листопада 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117>]. SRX246 і SRX251 діяли на V1a рецептори людини, і у щурів обидві сполуки можна було виявити в головному мозку в концентраціях, що перевищували ефективні концентрації приблизно в 100 разів, виявлені при аналізі зв'язування [Guillon et al., Bioorg Med Chem 2007, 15:2054-80; Fabio et al., J Pharm Sci 2013, 102(6):2033-43].

Сполука-антагоніст V1aR, синтезована компанією Vantia - VA111913 з піразолобензодіазепіновим ядром [WO 2010/097576 A1; AdisInsight: VA 111913 - Останнє оновлення інформації: 25 серпня 2015 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777>] - було досліджено в клінічному дослідженні Фази 2 по лікуванню дисменореї, але про дослідження цієї речовини немає інформації після 2015 р.

Сполука-антагоніст V1aR, синтезована компанією Osuka - похідна хіноліну OPC 21268 [EP0382185A2; AdisInsight: OPC 21268 - Останнє оновлення інформації: 06 жовтня 2006 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284>], досліджували на ефективність при показанні, пов'язаному з пошкодженням слизової оболонки шлунку, в доклінічній фазі, тоді як в клінічних дослідженнях Фази 2 його досліджували на ефективність при серцевій недостатності і гіпертензії, але про дослідження цієї речовини немає інформації після 2015 р. [Yamamura et al., Science 1991, 252:572; Serradeil-Le Gal et al., J Clin Invest 1993, 92(1):224].

При дослідженні стовбуру мозку за посмертними зразками тканин людини вибірково локалізацію V1a рецепторів, неспоріднених окситоциновим рецепторам, удалось виявити в передлежачому ядрі (nucleus prepositus), яке грає роль у стабілізації погляду [Freeman et al., Soc Neurosci 2017, 12(2):113-123]. Фундаментальним навиком, необхідним для соціальної поведінки людини, є розпізнавання і відстежування поглядом біологічно значимої інформації [Klin et al., Nature 2009, 459:257-63, Simion et al., PNAS 2008, 105(2):809-13]. Найбільше активний дослідник V1aR – компанія Hoffmann-La Roche - довели до Фази 1 свої дослідження похідної індолу [RO5028442 [RG-7713; WO 2007/006688 A1], в яких удалось виявити позитивний ефект на характер орієнтації погляду у людей [Umbricht et al., Neuropsychopharmacology 2017, 42(9):1914-1923; AdisInsight: RG 7713 - Останнє оновлення інформації: 05 листопада 2015 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668>]. Клінічні дослідження Фази 2 по лікуванню аутизму продовжуються в даний час з баловаптаном, що має триазолобензодіазепінове ядро [RG-7314, RO5285119; WO 2010/060836 A1; AdisInsight: RG 7314 - Останнє оновлення інформації: 10 вересня 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102>].

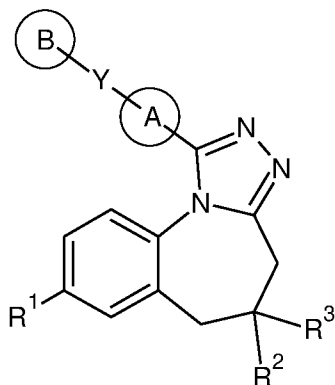
Не дивлячись на безліч сполук-антагоністів V1aR і клінічних досліджень, все ще існує незадоволена медична потреба в розробці антагоніста V1aR, який був би придатним для лікування та/або запобігання різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривоги, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними (розлади аутистичного спектру обсессивно-компульсивний розлад, різні форми синдрому Дауна і посттравматичний стресовий розлад), агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або інших нейропсихіатричних розладів.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Завдання авторів винаходу полягало в тому, аби синтезувати антагоністи V1a рецепторів з новою структурою, фізико-хімічні (наприклад, кінетика або термодинаміка розчинності, іонізація, ліпофільність або проникність) або фармацевтичні (наприклад, метаболічна стабільність, інгібування ферменту CYP-450) властивості яких забезпечували б сприятливу біодоступність, абсорбцію, розподіл, метаболізм, виведення ((ADME; від англ.: absorption, distribution, metabolism, excretion), проникнення через мембрани або проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

Несподівано були отримані такі нові похідні 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіну загальної формули (I), які демонструють профіль антагоністичної активності відносно V1a рецепторів.

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



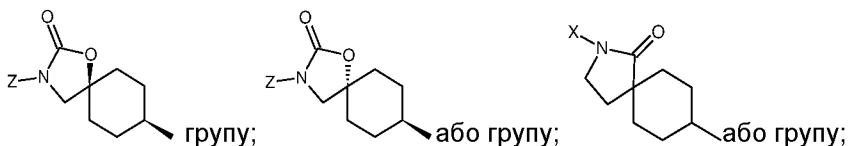
у якій

кільце А є циклоалкільною або гетероциклільною групою;

5 $Y \in -O-, -C(O)-, -CH_2-, -NH-, -C_{1-4}$ алкіл- $N(R^{18})$ -групами або зв'язком, якщо присутнє кільце В; або $-N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$ групою, $C(O)OC_{1-4}$ алкільною групою, C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною галогеном, C_{1-4} алкоксигрупою або галогеном, якщо кільце В відсутнє;

кільце В є необов'язково заміщеною гетероарильною, арильною або гетероциклільною групою;

10 або В-У-А-спільно являють собою 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл]; або



15 R^1 є атомом водню, атомом галогену, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-4} алкоксигрупою, CF_3 або CN;

R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^3 є групами NR^4R^5 , OR^6 або атомом галогену;

або R^2 і R^3 спільно представляють групу $-O-(CH_2)_m-O-$, оксогрупу або $=N-OH$ групу;

20 R^4 і R^5 незалежно є атомом водню; C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH групою, атомом галогену, циклоалкільною групою, необов'язково заміщеною арильною групою або NR^8R^9 групою; Su^1 ; $C(O)R^7$; $S(O_2)R^{10}$ або C_{2-4} алкінільною групою;

або R^4 і R^5 , спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

25 R^6 є атомом водню; C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, галогеном, Su^2 , C_{1-4} алкоксигрупою, C_{1-4} алкокси- $S(O)_2$ або $NR^{11}R^{12}$ групою; $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильною або C_{2-4} алкінільною групою;

R^7 є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, CN, атомом галогену, Su^3 або $NR^{11}R^{12}$ групою; C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкенільною групою, Su^3 або $N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$ групою;

R^8 і R^9 незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або $C(O)OR^{21}$ групою;

R^{10} є C_{1-4} алкільною групою, OH або $NR^{14}R^{15}$ групою;

30 R^{11} і R^{12} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

або R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикл;

R^{13} є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною CN або $NR^{19}R^{20}$ групою; Su^3 або $NR^{16}R^{17}$ групою;

35 R^{14} і R^{15} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^{16} і R^{17} незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або необов'язково заміщеною арильною групою;

або R^{16} і R^{17} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

R^{18} і R^{21} є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

40 R^{19} і R^{20} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

Su^1 є необов'язково заміщеною циклоалкільною, гетероциклільною або гетероарильною групою;

Su^2 є необов'язково заміщеною арильною або циклоалкільною групою;

45 Su^3 є необов'язково заміщеною арильною, циклоалкільною, гетероциклільною або гетероарильною групою;

X є C₁₋₄ алкільною, арильною або гетероарильною групою;

Z є C₁₋₄ алкільною групою;

m дорівнює 2, 3, 4 або 5

та/або до їх солей, та/або до їх геометричних ізомерів, та/або до їх стереоізомерів, та/або до їх енантіомерів, та/або до їх рацематів, та/або до їх діастереомерів, та/або до їх біологічно активних метаболітів, та/або до їх неактивних попередників (проліків), та/або до їх сольватів, та/або до їх гідратів, та/або до їх поліморфів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку загальної формули (I), та/або її сіль, та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її неактивний попередник (проліки), та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф як активні речовини.

Крім того, даний винахід також відноситься до одержання сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу, до проміжних сполук способу одержання і до хімічного і фармацевтичного приготування фармацевтичних композицій, що містять сполуки.

Винахід також відноситься до способу лікування ссавців, включаючи людей, що страждають на центральні або периферичні захворювання, при якому модуляція V1a рецептора, переважно - антагоністична дія на V1a рецептор, може мати терапевтичні переваги, в якому вводять сполуку формули (I), та/або її сіль, та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її неактивний попередник (проліки), та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф або її терапевтично ефективну кількість у складі композиції.

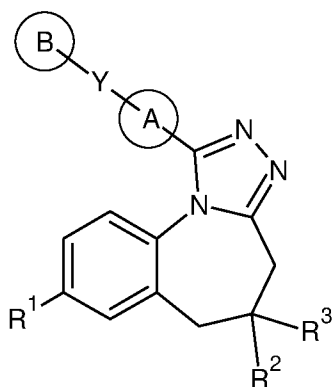
Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу для виробництва медикаменту для лікування та/або запобігання хворобі або стану, пов'язаного з функцією V1a рецепторів.

ВІДОМОСТІ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до модуляторів V1a рецепторів, конкретніше - до антагоністів V1a рецепторів. Наступне завдання даного винаходу полягає в тому, аби забезпечити сполуки, що є селективними інгібіторами V1a рецепторів, оскільки селективність з меншою вірогідністю приведе до виникнення небажаних побічних ефектів. Інший аспект даного винаходу полягає в тому, аби забезпечити сполуки із сприятливими фізико-хімічними властивостями, оскільки очікується, що сприятливі фізико-хімічні властивості приведуть до сприятливої біодоступності сполук, їх абсорбції, розподілу, метаболізму, виведення (ADME), проникнення через мембрани або проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

Тому сполуки загальної формули (I) за даним винаходом є антагоністами V1a рецепторів, які є терапевтичними агентами центральної та/або периферичної дії при лікуванні та/або профілактиці різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих патологічних станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривожних розладів, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривожністю, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними (розлади аутистичного спектру, обсесивно-компульсивний розлад, різні форми синдрому Дауна, посттравматичний стресовий розлад), агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або інших нейропсихіатричних розладів.

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



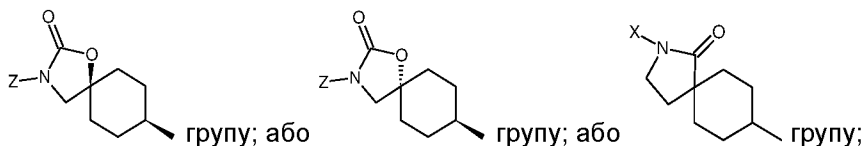
у якій

кільце А є циклоалкільною або гетероциклільною групою;

5 $Y \in -O-, -C(O)-, -CH_2-, -NH-, -C_{1-4}$ алкіл- $N(R^{18})$ -групами або зв'язком, якщо присутнє кільце В; або $-N(C_{1-4}\text{алкіл})_2$ групою, $C(O)OC_{1-4}$ алкільною групою, C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною галогеном, C_{1-4} алкоксигрупою або атомом галогену, якщо кільце У відсутнє;

кільце В є необов'язково заміщеною гетероарильною, арильною або гетероциклільною групою;

10 або В-У-А-спільно являють собою 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл]; або



15 R^1 є атомом водню, атомом галогену, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-4} алкоксигрупою, CF_3 або CN;

R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^3 є групами NR^4R^5 , OR^6 або атомом галогену;

або R^2 і R^3 спільно представляють групу $-O-(CH_2)_m-O-$, оксогрупу або $=N-OH$ групу;

20 R^4 і R^5 незалежно є атомами водню, C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH групою, атомом галогену, циклоалкільною групою, необов'язково заміщеною арильною групою або NR^8R^9 групою; Su^1 ; $C(O)R^7$; $S(O_2)R^{10}$ або C_{2-4} алкільною групою;

або R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

25 R^6 є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, галогеном, Su^2 , C_{1-4} алкоксигрупою, C_{1-4} алкокси- $S(O)_2$ або $NR^{11}R^{12}$ групою; $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильною або C_{2-4} алкільною групою;

R^7 є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, CN, атомом галогену, Su^3 або $NR^{11}R^{12}$ групою; C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкенільною групою, Su^3 або $N(C_{1-4}\text{алкіл})_2$ групою;

R^8 і R^9 незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або $C(O)OR^{21}$ групою;

R^{10} є C_{1-4} алкільною групою, OH або $NR^{14}R^{15}$ групою;

30 R^{11} і R^{12} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

або R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикл;

R^{13} є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною CN або $NR^{19}R^{20}$ групою; Su^3 або $NR^{16}R^{17}$ групою;

35 R^{14} і R^{15} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^{16} і R^{17} незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або необов'язково заміщеною арильною групою;

або R^{16} і R^{17} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

R^{18} і R^{21} є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

40 R^{19} і R^{20} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

Su^1 є необов'язково заміщеною циклоалкільною, гетероциклільною або гетероарильною групою;

Su^2 є необов'язково заміщеною арильною або циклоалкільною групою;

45 Su^3 є необов'язково заміщеною арильною, циклоалкільною, гетероциклільною або гетероарильною групою;

X є C₁₋₄ алкільною, арильною або гетероарильною групою;

Z є C₁₋₄ алкільною групою;

m дорівнює 2, 3, 4 або 5

та/або до їх солей, та/або до їх геометричних ізомерів, та/або до їх стереоізомерів, та/або до їх енантіомерів, та/або до їх рацематів, та/або до їх діастереомерів, та/або до їх біологічно активних метаболітів, та/або до їх неактивних попередників (проліків), та/або до їх сольватів, та/або до їх гідратів, та/або до їх поліморфів.

Визначення основних термінів, використаних у даній публікації, незалежно від того, приведені ці терміни окремо або в комбінації з іншими групами, описані нижче.

При використанні в контексті даного винаходу термін «циклоалкільна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до 3-8-членним, переважно – 3-6-членним, насиченим або ненасиченим, переважно насиченим, карбоциклічним групам. Приклади включають циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну або циклогексильну групи. В кільці A термін «циклоалкільна група» переважно відноситься до 4-6-членної, насиченої або ненасиченої, переважно насиченої, карбоциклічної групи. Приклади включають циклобутильну, циклопентильну або циклогексильну групи, переважніше - циклобутильну або циклогексильну групи. Особливо переважною є циклогексильна група. Термін «заміщена циклоалкільна група» переважно відноситься до циклоалкільної групи, що має гемінальний галогеновий замісник.

При використанні в контексті даного винаходу термін «арильна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до 6-14-членного, переважно - 6-10-членного, ароматичного фрагменту, що містить щонайменше одне ароматичне кільце або систему конденсованих кілець, що містить щонайменше одне ароматичне кільце. Приклади включають, але не обмежуються цим, фенільну, бензильну, нафтильну, біфенільну, антрильну, азуленільну або інданільну групи. Особливо переважною є фенільна група.

При використанні в контексті даного винаходу термін «гетероциклільна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до 3-8-членного, переважно - 4-7-членного, насиченого або ненасиченого, переважно насиченого, моноциклічного, біциклічного, конденсованого або з внутрішнім містком кільця, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N. Приклади включають, але не обмежуються цим, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, піперидин, піролідін, морфолін, піперазин, 1,3-оксазолідін, 1,3-тіазолідін, тіоморфоліну 1,1-діоксид, азепап, 1-азабіцикло[2.2.2]октан тощо. Переважні піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл. Переважніші піперидиніл або піперазиніл.

Якщо кільце A є гетероциклільним, то термін «гетероцикліл» переважно відноситься до 4-7-членної насиченої гетероциклільної групи, що містить 1 або 2 N, причому кільце A приєднано через азот кільця до Y або до триазольного кільця 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепінового ядра. Приклади включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, 1,3-діазетидиніл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, азепап, 1,3- або 1,4-діазепап. Переважні азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл. Особливо переважний піперидиніл.

У разі Су¹ або Су³ термін «гетероцикл» переважно відноситься до 4-7-членної насиченої гетероциклільної групи, що містить 1 O, переважніше - до оксетану або тетрагідропірану.

Якщо «R⁴ і R⁵ спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл», то термін «гетероцикл» переважно відноситься до 4-7-членного насиченого кільця, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, переважніше - до піролідину, 3-оксазолідину, 1,3-тіазолідину, піперидину, піперазину, морфолінілу або тіоморфоліну-1,1-діоксиду.

Якщо «R¹¹ і R¹²» або «R¹⁶ і R¹⁷ спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл», то гетероцикл переважно вибраний з групи, що містить, морфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 1,3-оксазолідін, 1,3-тіазолідін або тіоморфолін-1,1-діоксид.

Термін «гетероарильна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до циклічної ароматичної групи, яка містить одне 5-або 6-членне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, причому в цій групі щонайменше одне гетероциклічне кільце є ароматичним. Термін «6-членний моно-гетероарил» відноситься до моноциклічної ароматичної групи, яка є одним 6-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N. Приклади включають, але не обмежуються цим, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазиніл, оксазиніл тощо. Переважні одиночні 6-членні моно-гетероарильні групи містять 1 або 2 атоми N. Переважним 6-членним кільцем є піридиніл, переважніші піридин-2-іл і піридин-3-іл. Особливо переважний піридин-2-іл. Термін «5-членна моно-гетероарильна група» відноситься до моноциклічної ароматичної групи, яка є одним 5-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3

гетероатоми, вибрані з O, S або N. Переважні 5-членні моно-гетероарильні групи містять 2 атоми N і 1 атом O, 2 атоми N і 1 атом S, 2 атоми N, 1 атом N або 1 атом S або 1 атом N і 1 атом O. Приклади включають, але не обмежуються цим, тіофеніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 1H-піразоліл, триазоліл тощо.

5 Переважним 5-членним кільцем є ізоксазол-3-іл і 1,3,4-оксадіазол-5-іл.

В разі Su^1 термін «гетероарил» переважно відноситься до 6-членної моно-гетероарильної групи, що містить 1 атом N або 2 атоми N, переважніші піридин, піримідин або піразин.

Якщо кільце B є необов'язково заміщеною гетероарильною групою, то гетероарильна група переважно є 3-хлорпіридин-2-ілом, 3-метилпіридин-2-ілом або 5-метилізоксазол-3-ілом.

10 Термін «зв'язок» відноситься до одинарного зв'язку, в якому пара електронів є загальною для двох атомів.

Термін « C_{1-4} алкільна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до прямого або розгалуженого, однократно або багато разів розгалуженого вуглеводневого радикала, який складається з від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються цим, метильну, етильну, пропільну, і-пропільну (ізопропільну), н-бутильну, 2-бутильну (втор-бутильну) або т-бутильну (трет-бутильну) групи. Переважними алкільними групами є групи, що складаються з від 1 до 3 атомів вуглецю. Переважнішими є метильна, етильна й ізопропільна групи. Особливо переважною є метильна група.

20 Термін « C_{2-4} алкенільна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до прямого або розгалуженого, однократно або багато разів розгалуженого вуглеводневого радикала, який містить один подвійний зв'язок і складається з від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються цим вініл, пропен-1-іл, пропен-2-іл, бутен-1-іл або бутен-3-іл. Переважними алкенільними групами є групи, що складаються з 2 або 3 атомів вуглецю. Особливо переважною є вінільна група.

25 Термін « C_{2-4} алкінільна група» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до вуглеводневого радикала, який містить один потрійний зв'язок і складається з від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються цим, етинільну, пропінільну, пропаргільну, 1-бутинільну, 2-бутинільну групи тощо. Переважними алкінільними групами є групи, що складаються з трьох атомів вуглецю. Переважнішою є пропаргільна група.

30 Термін « C_{1-4} алкоксигрупа» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до $-O-C_{1-4}$ алкільної групи, в якій C_{1-4} алкільна група є такою, як визначено вище. Приклади включають, але не обмежуються цим, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, трет-бутоксигрупу. Переважними алкоксигрупами є метоксигрупа, пропоксигрупа або трет-бутоксигрупа. Особливо переважними є метоксигрупа і трет-бутоксигрупа.

35 Термін «Вос» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до трет-бутоксикарбонільної групи.

Термін «галоген» відноситься окремо або в комбінації з іншими групами до фтору, хлору, бромово або йоду, переважно - до фтору, хлору або бромово, переважніше до хлору або бромово. Особливо переважний хлор.

40 Термін «необов'язково заміщений» атом відповідної групи відноситься до заміщення одної або більше C_{1-4} алкільними групами, C_{1-4} алкоксигрупами, оксогрупами або атомами галогенів. Тут «одна або більше» означає від одного до максимально можливого числа заміщень, тобто від заміщення одного атома водню до заміщення всіх атомів водню. Переважні один, два або три замісники на певному атомі. Ще переважнішими є одне або два або одне заміщення. 45 Особливо переважним є одне заміщення для заміщеної арильної або гетероарильної групи. Вираження « C_{1-4} алкільна група, необов'язково заміщена атомом галогену» переважно відноситься до C_{1-4} алкільної групи, що має один, два або три галогенові замісники на будь-якому атомі C_{1-4} алкільної групи, переважніше - до метильної групи, що має три галогенових замісників. Особливо переважною є CF_3 група.

50 Термін «сіль» у контексті даного винаходу відноситься до фармацевтично прийнятних та/або до фармацевтично неприйнятних солей. Термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до стандартної солі приєднання кислоти і солі приєднання основи, які зберігають біологічну ефективність і властивості сполук загальної формули (I), і які можуть бути отримані з використанням придатних нетоксичних органічних або неорганічних кислот або органічних або 55 неорганічних основ. Приклади солей приєднання кислот включають солі, отримані з неорганічних кислот, таких як, але без обмеження цим, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота, азотна кислота й перхлорная кислота, і отримані з органічних кислот, таких як, але без обмеження цим, оцтова кислота, пропіонова кислота, бензойна кислота, гліколева 60 кислота, фенілоцтова кислота, саліцилова кислота, малінова кислота, малеїнова кислота,

олеїнова кислота, памоева кислота, пальмітинова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, молочна кислота, глутамінова кислота, фумарова кислота тощо. Прикладами солей приєднання основ є солі, отримані з гідроксидів амонію, калію, натрію і четвертинного амонію, таких як тетраетиламонію гідроксид. Ці солі часто проявляють сприятливіші властивості розчинності, ніж сполуки, використані для їх одержання, і тому вони є більше придатними для використання для приготування, наприклад, рідких або емульсивних композицій. Фармацевтично неприйнятні солі можуть бути переважними для очищення й виділення сполук загальної формули (I), і тому вони також входять в обсяг даного винаходу.

Термін «неактивний попередник (проліки)» відноситься до похідних сполук загальної формули (I) за даним винаходом, які самі по собі не мають терапевтичного ефекту, але містять такі групи, які після хімічного або метаболічного розщеплювання *in vivo* (біотрансформації) стають «біологічно активними метаболітами», які відповідальні за терапевтичний ефект. Такі розщепні групи, зв'язані із сполуками загальної формули (I) за даним винаходом, конкретніше - групи, придатні для одержання проліків, відомі в даній галузі техніки можуть бути використані для сполук за даним винаходом [Rautio et al., Nat Rev Drug Discov 2008, 7:255-270].

Сполуки загальної формули (I) можуть існувати в різних геометричних ізомерних формах. Крім того, деякі сполуки загальної формули (I) можуть містити один або більше асиметричних центрів, тобто існують у формі стереоізомерів і діастереомерів. Всі ці сполуки, такі як цис-ізомери, транс-ізомери, діастереомерні суміші, рацемати, нерацемічні суміші енантіомерів, по суті чисті і чисті енантіомери також входять в обсяг даного винаходу. По суті чисті енантіомери містять до 5 мас. %, переважно - 2 мас. %, найпереважніше - 1 мас. % відповідного протилежного енантіомеру.

Оптичні ізомери можна отримати за допомогою розділення рацемічних сумішей відомими способами, наприклад - за допомогою використання оптично активної кислоти або оптично активної основи для одержання діастереомерних солей або за допомогою формування ковалентних діастереомерів. Придатні кислоти включають, наприклад, винну кислоту, діацетилвинну кислоту, дибензоїлвинну кислоту, дитолуоїлвинну кислоту і камфорсульфову кислоту. Діастереомерні суміші можна розділити на окремі діастереомери на підставі їх фізичних та/або хімічних відмінностей способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, такими як хроматографія або фракційна кристалізація. Потім оптично активні основи або кислоти вивільняють з розділених діастереомерних солей. Різні способи розділення оптичних ізомерів включають хіральну хроматографію (наприклад, з використанням колонок для хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії), необов'язково використовувану при дериватизації з метою максимізувати розділення енантіомерів. Придатними колонками для хіральної ВЕРХ (вискоєфективної рідинної хроматографії) є колонки виробництва компанії Diacel, такі як колонки CHIRALPAK або CHIRALCEL, які можна за бажання вибрати як стандартні. Там, де це застосовно, можна також використовувати ферментативні розділення, що проводяться при дериватизації. Оптично активні сполуки загальної формули (I) також можна отримати з використанням оптично активних вихідних матеріалів з використанням хірального синтезу в умовах, не придатних для реакції рацемізації.

Абсолютна конфігурація хіральних сполук була визначена способом спектроскопії вібраційного кругового дихроїзму (VCD; від англ.: vibrational circular dichroism spectroscopy), описаним у літературі [Freedman et al., Chirality 2003, 15(9):743-58; Stephens et al., Chirality 2008, 20:643-663], та/або за допомогою ¹H-ЯМР спектроскопічних аналізів діастереомерної пари сполук, синтезованих з хіральних сполук [Seco et al., J Org Chem 1999, 64:4669-4675; Seco et al., Tetrahedron Asymmetry 2001, 12:2915-2925; Latypov et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4741-4751].

Сполуки загальної формули (I) можуть існувати в різних поліморфних формах. Як відомо в даній галузі техніки, поліморфізм - це здатність сполуки кристалізуватися в більше ніж одній кристалічній формі, тобто в поліморфній формі. Поліморфні форми конкретної сполуки можуть бути визначені ідентичною хімічною формулою або складом, але вони відрізняються за своєю хімічною структурою як кристалічні структури двох різних хімічних сполук.

Сполуки загальної формули (I) і їх солі можуть бути також присутніми у формі сольватів або гідратів, які також входять в обсяг даного винаходу. Термін «сольват» відноситься до нековалентних комбінацій розчинника й розчиненої речовини. Термін «гідрат» відноситься до нековалентних комбінацій води й розчиненої речовини.

Також даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку загальної формули (I), та/або її сіль, та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її неактивний попередник

(проліки), та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф.

Даний винахід також відноситься до хімічного і фармацевтичного одержання фармацевтичних композицій, що містять сполуку загальної формули (I), та/або її сіль, та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані у формі різних лікарських препаратів, таких як, але без обмеження цим, тверді лікарські форми для перорального застосування, такі як таблетки (наприклад, букальні, сублінгвальні, шипучі, жувальні, орально дисперговані), капсули, драже, пілюлі, орально дисперговані плівки, гранули, порошки; рідкі композиції, такі як розчини, емульсії, суспензії, сиропи, еліксири, краплі; парентеральні лікарські форми, такі як внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, підшкірні ін'єкції; інші форми лікарських засобів, такі як очні краплі, напівтверді офтальмологічні препарати, напівтверді дермальні препарати (такі як мазі, креми, пасти), трансдермальні терапевтичні системи, супозиторії, ректальні капсули, ректальні розчини, емульсії і суспензії тощо.

Варіант здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій для педіатричного застосування, таким як, але без обмеження цим, розчини, сиропи, еліксири, суспензії, порошки для приготування суспензій, дисперговані або шипучі таблетки, жувальні таблетки, оральні дисперговані таблетки, таблетки або таблетки з покриттям, орально вспинювані порошки або гранули, капсули.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути приготовані способами, відомими per se, такими як стандартне змішування, розчинення, емульгування, суспендування, мікроінкапсулювання, ліофілізація, екструзія і сферонізація, ламінування, нанесення плівкового покриття, гранулювання, інкапсулювання, дражування або пресування.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути складені звичайним способом з використанням одної або більше фізіологічно прийнятних допоміжних речовин, включаючи сполучні, які сприяють включенню активної речовини у фармацевтично прийнятні фармацевтичні форми. Придатний склад залежить від вибраного способу застосування. Можна використовувати будь-які способи і допоміжні речовини, відомі в даній галузі техніки.

Допоміжні речовини, які можна використовувати в препараті, можуть бути вибрані з наступних категорій, таких як, але без обмеження цим, наповнювачі таблеток і капсул, сполучні таблеток і капсул, агенти, що модифікують вивільнення лікарського засобу, дезинтегранти, засоби, що запобігають злипанню, змащувальні засоби, підсолоджувачі, агенти, що маскують смак, смакові добавки, матеріали покриттів, поверхнево-активні речовини, стабілізатори, консерванти або антиоксиданти, буферні агенти, комплексоутворювальні агенти, змочувальні або емульгувальні агенти, солі для регулювання осмотичного тиску, допоміжні речовини для ліофілізації, мікроінкапсулювальні агенти, мазеві матеріали, стимулятори проникнення, солюбілізатори, розчинники, матеріали для супозиторіїв, суспендувальні засоби. Придатними фармацевтичними допоміжними речовинами можуть бути, наприклад: крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, діоксид кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат натрію, гліцерину моностеарат, похідні целюлози, хлорид натрію, гліцерин, пропіленгліколь, вода, етанол тощо.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до застосування спеціальних сполучних, які можуть підвищити розчинність, розчинення, проникнення, абсорбцію або біодоступність активної речовини (або активних речовин), таких як, але без обмеження цим, гідрофільні полімери, допоміжні речовини, що сприяють екструзії гарячого розплаву, поверхнево-активні речовини, буферні агенти, комплексоутворювальні агенти, емульгувальні агенти, допоміжні речовини, що сприяють ліофілізації, дезинтегранти, мікроінкапсулювальні агенти, засоби, що сприяють проникненню, солюбілізатори, співрозчинники, суспендувальні агенти.

Допоміжні речовини, описані вище, і різні способи одержання є лише репрезентативними прикладами. Також можна використовувати інші матеріали й технологічні способи.

Терміни «хвороба або стан, пов'язаний з функцією V1a рецепторів» або «хвороба або стан, пов'язаний з центральною та/або периферичною модуляцією V1a рецепторів, переважно - з антагоністичною дією» відноситься до хвороби або стану, вибраного з групи, що складається з різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривоги, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один з симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними (розлади аутистичного спектру, obsесивно-компульсивний розлад, різні форми синдрому

Дауна, посттравматичний стресовий розлад), агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або інших нейропсихіатричних розладів.

Різні патологічні стани жіночих статевих органів включають, але не обмежені цим, дисменорею (первинну та/або вторинну) або сексуальну дисфункцію.

Тривалі стани, пов'язані з регуляцією кров'яного тиску, включають, але не обмежені цим, гіпертензію та/або хронічну серцеву недостатність.

Стани, викликані неадекватною секрецією вазопресину, включають, але не обмежені цим, нецукровий діабет, ниркову недостатність, нефротичний синдром або цироз.

Розлади центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними, включають, але не обмежені цим розлади аутистичного спектру (високофункціональний аутизм, синдром Аспергера, неуточнене глибоке порушення розвитку (PDD-NOS), розлад аутистичного спектру (ASD) і його різні синдромні форми: синдром ламкої Х-хромосоми, синдром Прадера-Віллі, синдром Ретта, туберозний склероз), obsесивно-компульсивний розлад (OCD), різні форми синдрому Дауна і посттравматичний стресовий розлад (PTSD).

Агресивні поведінкові розлади та/або дратівливість включають, але не обмежені цим, ASD, хворобу Хантінгтона або різні форми шизофренії.

Поведінкові гіперактивні розлади включають, але не обмежені цим, синдром дефіциту уваги й гіперактивності.

Когнітивні розлади включають, але не обмежені цим, деменцію, помірні когнітивні порушення, когнітивні порушення, пов'язані з шизофренією або хворобою Альцгеймера.

Інші нейропсихіатричні розлади включають, але не обмежені цим, шизофренію й супутні хвороби.

У варіанті здійснення даного винаходу терміни «хвороба або стан, пов'язаний з функцією V1a рецепторів» або «хвороба або стан, пов'язаний з центральною та/або периферичною модуляцією V1a рецепторів, переважно - з антагоністичною дією» відносяться до розладу аутистичного спектру.

Даний винахід відноситься до способу лікування та/або профілактики хвороби або стану, пов'язаного з функцією V1a рецепторів, що включає введення суб'єктові, який потребує лікування та/або профілактики, переважно - ссавцеві, переважніше - людині, терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), та/або її його солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу окремо або спільно з щонайменше одною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною у формі фармацевтичної композиції.

Даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, переважно - ссавця, переважніше - людини, що страждає на хворобу або стан, вибраний із групи, що складається з різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривоги, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними (розлад аутистичного спектру, obsесивно-компульсивний розлад, різні форми синдрому Дауна, посттравматичний стресовий розлад), агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або інших нейропсихіатричних розладів або комбінації цих хвороб. Спосіб лікування включає введення суб'єктові, що потребує лікування, переважно - ссавцеві, переважніше - людині, терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу. Спосіб лікування може включати введення суб'єктові, що потребує лікування, переважно - ссавцеві, переважніше - людині, терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу.

Даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу для виробництва медикаменту для лікування та/або запобігання хворобі або стану, пов'язаних з функцією V1a рецепторів.

Термін «лікування» відноситься до зниження міри тяжкості специфічного патологічного стану, до усунення або зниження вираженості одного або більше симптомів стану, до уповільнення або припинення прогресу хворобливого стану і до запобігання або затримки рецидиву патологічного стану у пацієнта або суб'єкта, що вже страждає на хворобу, або в якого діагностована хвороба. «Запобігання» (або профілактику, або затримку прояву хвороби) в характерному випадку виконують за допомогою введення лікарського засобу таким же або схожим способом, яким його вводять пацієнтові, в якого хвороба або стан вже розвинулися.

Термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості активної речовини, що призводить до лікування, вилікування, запобігання або полегшення перебігу хвороби або патологічного стану або побічного ефекту, і яке уповільнює прогрес хвороби або патологічного стану в порівнянні з відповідним суб'єктом, який не отримував цю кількість. Термін також включає ефективні кількості для підвищення нормального фізіологічного функціонування. При застосуванні в терапії сполука загальної формули (I), та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її неактивний попередник (проліки), та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф, а також її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені в терапевтично ефективній кількості у формі непереробленої хімічної речовини. Крім того, активна речовина може бути представлена у формі фармацевтичної композиції. Точна терапевтично ефективна кількість сполуки загальної формули (I), та/або її солі, та/або її геометричного ізомеру, та/або її стереоізомеру, та/або її енантіомеру, та/або її рацемату, та/або її діастереомеру, та/або її неактивного попередника (проліки), та/або її сольвату, та/або її гідрату, та/або її поліморфу залежить від багатьох чинників, що включають, але не обмежених цим, вік і масу тіла суб'єкта (пацієнта), що проходить лікування, точного типу хвороби, що лікується, і міри її тяжкості, природи лікарського продукту й шляху введення.

Термін «ссавець» відноситься до будь-якого представника класу «ссавці», у тому числі, але без обмеження цим, до людей.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку загальної формули (I), та/або її сіль, та/або її геометричний ізомер, та/або її стереоізомер, та/або її енантіомер, та/або її рацемат, та/або її діастереомер, та/або її неактивний попередник (проліки), та/або її сольват, та/або її гідрат, та/або її поліморф, придатних для лікування хвороби або стану, пов'язаного з центральною та/або периферичною модуляцією V1a рецепторів, переважно – з антагоністичною дією на V1a рецептори.

Сполуку за даним винаходом також можна використовувати в комбінації з одною або більше сполуками за даним винаходом або з одним або більше іншими активними речовинами (наприклад, з психолептиками, психоаналептиками, антигіпертензивними засобами, спазмолітиками, антиепілептичними засобами або іншими агентами) у ссавців, у тому числі, але без обмеження цим, у людей, що страждають на центральні та/або периферичні захворюванням, при якому центральна та/або периферична модуляція, переважно – антагоністична дія на V1a рецептори, може мати терапевтичні переваги.

Психолептики включають, але не обмежені цим, антипсихотики, анксиолітики і седатогіпнотики або наркотики.

Антипсихотики включають, але не обмежені цим, типові й атипові антипсихотики, такі як фенотіазини з аліфатичними бічними ланцюгами (хлорпромазин, промазин, левомепромазин, ацепромазин, трифлупроазин, ціамемазин, хлорпроетазин, протипендил), фенотіазини, що є похідними піперазину (диксиразин, флуфеназин, перазин, перфеназин, прохлоперазин, тіопропазат, трифлуоперазин, ацетофеназин, тіопроперазин, бутоперазин, перазин), фенотіазини, що є похідними піперидину (перициазин, тіоридазин, мезоридазин, піпотіазин), тіоксантени (хлорпротиксен, клопентиксол, флупентиксол, тіотиксен, зуклопентиксол), похідні бутирофенону (галоперидол, трифлупідол, мелперон, моперон, піамперон, бромперидол, бенперидол, дроперидол, тиміперон, флуанізон), похідні дифенілбутилпіперидину (флуспірилен, пенфлуридол, пімозид), похідні діазепіну, оксазепіну або тіазепіну (клозапін, оланзапін, клотіапін, кветіапін, локсапін, азенапін), похідні індолу (сертиндол, зипрасидон, луразидон, моліндон, оксипертин), похідні бензаміду (сульпірид, сультроприд, тіаприд, ремоксиприд, амисульприд, вераліприд, немонаприд, верасульприд) або інші агенти (рисперидон, арипіпразол, карипразин, брекспіпразол, метоклопамід, мосапрамін, ілоперидон, паліперидон, амоксапін, амперосид, пероспірон, карпіпрамін, клокапрамін, тетрабеназин, літій).

Анксиолітики включають, але не обмежені цим, бензодіазепіни (діазепам, хлордіазепоксид, медазепам, оксазепам, калію хлоразепат, лоразепам, адиназолам, бромазепам, клобазам, кетазолам, празепам, алпразолам, галазепам, піназепам, камазепам, нордазепам, флудіазепам, етиллофлазепат, етизолам, клотіазепам, коксазолам, тофізолам), похідні

дифенілметану (гідроксизин, каптодіам), карбамати (мепробамат, емілкамат, мебутамат), похідні дибензобіциклооктадієну (бензохінон), азаспірод-діони (буспірон), інші агенти (мефеноксалон, гедокарніл, етифоксин, фабомотизол, триметозин), похідні, що діють через посилення ГАМК_A-опосередкованого інгібування, або сполуки, що діють на серотоніновий рецептор, та інші ГАМКергічні агенти (такі як негативні алостеричні модулятори $\alpha 5$ -субодиниці ГАМК_A-рецептора, наприклад - басмісаніл, позитивні алостеричні модулятори $\alpha 5$ -субодиниці ГАМК_A-рецептора, наприклад - RG7816) (тут і далі ГАМК - гамма-аміномасляна кислота).

Седативні гіпнотики або наркотики включають, але не обмежені цим, барбітурати (пентобарбітал, амобарбітал, бутобарбітал, барбітал, апробарбітал, секобарбітал, талбутал, вінілбітал, вінбарбітал, циклобарбітал, гептабарбітал, репозал, метогецитол, гексобарбітал, тіопентал, еталлобарбітал, аллобарбітол, проксибарбітал), альдегіди (хлоралгідрат, хлоралодол, ацетилгліцинамід, хлоралгідрат, дихлоралфеназон, паральдегід), бензодіазепіни (флуразепам, нітразепам, флунітразепам, естазолам, триаололам, лорметазепам, темазепам, мідазолам, бротизолам, квазепам, лопразолам, доксефазапам, цинолазепам), похідні піперидиндіону (глутетимід, метиприлон, піритилдіон), циклопіролонові похідні бензодіазепіну (зопіклон, золпідем, залеплон, есзопіклон), агоністи мелатонінових рецепторів (мелатонін, рамелтеон) або інші гіпнотики і седативні засоби (метаквалон, клометіазол, бромізовал, карбромал, скополамін, пропіомазин, тиклофос, етхлорвінол, корінь валеріани, гексапропімат, броміди, апронал, валноктамід, метилпентінол, ніапразин, дексмедетомідин).

Психоаналептики включають, але не обмежені цим, психостимулятори або антидепресанти. Психостимулятори включають, але не обмежені цим, симпатоміметики центральної дії (амфетамін, дексамфетамін, метамфетамін, метилфенідат, пемолін, фенкамфамін, модафініл, фенозолон, атомоксетин, фенетиллін, дексметилфенідат, ліздексамфетамін), ноотропні засоби або інші психостимулятори (кофеїн, пропентофіллін, меклофеноксат, піритинол, пірацетам, деанол, фіпексид, цитоколін, оксирацетам, пірисуданол, лінопірдин, нізофенон, анірацетам, ацетилкарнітин, ідебенон, пролінтан, піпрадрол, прамірацетам, адрафініл, вінпроцетин, такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін, іпідакрин, мемантин, мебікар, фенібут).

Антидепресанти включають, але не обмежені цим, неселективні інгібітори зворотного захвату моноамінів (дезипрамін, іміпрамін, іміпраміну оксид, кломіпрамін, опіпрамол, триміпрамін, лофепрамін, дибензепін, амітриптилін, нортриптилін, протриптилін, доксепін, іприндол, мелітрацен, бутриптилін, досулепін, амоксапін, диметакрин, амінептин, мапротилін, квінупрамін), серотонінові модулятори і стимулятори (вілазодон, вортіоксетин), селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (зімелдин, флуоксетин, пароксетин, сертралін, алапроклат, флувоксамін, етоперидон, циталопрам, есциталопрам), неселективні гідразидні інгібітори моноаміноксидази (ізокарбоксамід, ніаламід, фенелзин, транілципромін, іпроніазид, іпроклозид), негідразидні інгібітори моноаміноксидази (моклобемід, толосатон) або інші агенти (окситриптан, триптофан, міансерин, номіфензин, тразодон, нефазодон, мінаприн, біфемелан, вілоксизин, оксафлоран, міртазапін, медифоксамін, тіанептин, півагабін, венлафаксин, мілнаципран, ребоксетин, піразидол, дулоксетин, агомелатин, десвенлафаксин, бупропіон, гепірон, екстракт трави звіробою).

Антигіпертензивні засоби включають, але не обмежені цим, блокатори β -рецепторів, тіазидні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, антагоністи ангіотензинових рецепторів (лозартан), алкалоїди раувольфії (ресциннамін, резерпін, десерпідин, метосерпідин, бітасерпін), метилдопа, агоністи імідазолінових рецепторів (клонідин, гуанфацин, толонідин, моксонідин, рилменідин), гангліоблокуючі антиадренергічні агенти (похідна сульфонію триметафан, вторинний і третинний амін мекаміламін), антиадренергічні агенти периферичної дії, блокатори альфа-адренорецепторів (празозин, індорамін, тримазозин, доксазозин, урапідил), похідні гуанідину (бетанідин, гуанетидин, гуаноксан, дебрізохін, гуаноклор, гуаназодин, гуаноксабенз), агенти, що діють на гладку мускулатуру артерій, похідна тіазиду діазоксид, похідні гідразінофталазину (дигідралазин, гідралазин, ендралазин, кадралазин), похідна піримідину миноксидил, похідна нітроферриціаніду нітропрусид, похідна гуанідину пінацидил, що не відноситься до алкалоїдів раувольфії алкалоїд вератрум, інгібітор тирозингідроксилази метирозин, інгібітор моноаміноксидази паргілін, антагоніст серотоніну кетансерин або інші антигіпертензивні препарати (бозентан, ампрісентан, ситаксентан, мацитентан, ріоцигуат) і комбінація цих речовин з діуретиком.

Спазмолітики або протиспазматичні засоби включають, але не обмежені цим, міорелаксанти периферичної дії, алкалоїди кураре, похідні холіну, інші четвертинні амонієві міорелаксанти (панкуроній, галламін, векуроній, атракуроній, гексафлуроній, піпекуроній бромід, доксакуроній хлорид, фазадиній бромід, рокуроній бромід, мівакуроній бромід, цисатракуроній, ботулінімічний

токсин), міорелаксанти, що діють на центральну нервову систему, складні ефіри карбамінової кислоти (фенпробамат, каризопродол, метокарбамол, стирамат, фебарбамат), похідні оксазолу, тіазину і триазину (хлормезанон, хлорзоксазон), прості ефіри, що відносяться до антигістамінних засобів (орфенадрин, гваіфенезин) та інші гістамінергічні агенти (такі як антагоністи/зворотні антагоністи гістамінінових H₃ рецепторів, наприклад - ципроксифан, тіоперамід, пітолізант, клобенпропіт, АВТ-239, конессин, А-349,821, бетагістин), інші агенти центральної дії (баклофен, арбаклофен, тизанідин, придинол, толперизон, тіоколікозид, мефенезин, третазепам, циклобензаприн, фенірамідол, міорелаксанти прямої дії дантролен і його похідні, сполуки, що діють за допомогою підвищення опосередкованого ГАМК_A інгібування або зниження провідності Na⁺ (фенітоїн, карбамазепін, ламотригін, VPA), похідні гамма-аміномасляної кислоти (вігабатрин, габапентин), інші ГАМКергічні агенти (такі як позитивні аллостеричні модулятори рецепторів ГАМК_B, наприклад - ADX71441), складні ефіри з третинною аміногрупою (оксифенциклімін, камілофін, мебеверин, тримебутин, роциверин, дицикловерин, дигексиверин, дифемерин, піперидолат), четвертинні амонієві сполуки (бензилон, глікопіроній, оксифеноній, пентієнат, пропантелін, отилонію бромід, метантелін, тридигексетил, ізопропамід, гексоциклій, полдин, мепензоат, бевоній, піпензолат, дифеманіл, еметонію йодид, тіємонію йодид, прифінію йодид, тимепідію бромід і фенпівериній), аміді з третинними аміногрупами (айстра 1397, нікофетамід, тиропрамід), папаверин і його похідні (дротаверин, моксаверин, етаверин), агенти, що діють на серотонінові рецептори (алосетрон, тегасерод, циланстерон, пруклопруд), інші агенти, що діють при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту (фенпіран, діізопромін, хлорбензоксамін, пінаверій, феноверин, іданпрамін, проксазол, алверин, трепібутон, ізометептен, кароверин, флороглуцинол, силікони, триметилдифенілпропіламін), сукцинімідні похідні (етосуксимід, гіосціамін, бутилскополамін, метилатропін, метилскополамін, фентоній, циметропію бромід).

Антиепілептичні засоби включають, але не обмежені цим, барбітурати та їх похідні (метилфенобарбітал, фенобарбітал, примідон, барбексаклон, метарбітал), похідні гідантоїну (етотіон, фенітоїн, аміно(дифенілгідантоїн)валеріанова кислота, мефенітоїн, фосфенітоїн), похідні оксазолідину (параметадіон, триметадіон, етадіон), похідні сукциніміду (етосуксимід, фенсуксимід, месуксимід), похідна бензодіазепіну клоназепам, похідні карбоксаміду (карбамазепін, окскарбазепін, руфінамід), похідні жирних кислот (вальпроєва кислота, вальпромід, аміномасляна кислота, вігабатрин, прогабід, тіагабін) та інші антиепілептичні засоби (сультім, фенацемід, ламотригін, фелбамат, топірамат, габапентин, фенетурід, леветирацетам, зонісамід, прегабалін, стирипентол, лакосамід, каризбамат, ретигабін, бриварацетам, бекламід).

Інші агенти включають, але не обмежені цим, лікарські засоби (пробіотики, кислоти / засоби, що сприяють травленню, екстракти трав), вітаміни (водорозчинні і жиророзчинні, такі як, але без обмеження цим, вітаміни А, D3, Е, К, В1, В5, В6, В12, С або їх похідні) і харчові добавки (коензими, наприклад - Q10, флавоноїди, наприклад - ресвератрол, лецитин, ненасичені жирні кислоти, у тому числі жирні кислоти ω-3 і ω-6).

Сполуки за даним винаходом можна також використовувати в комбінації з інгібіторами ізоензиму фосфодієстерази 5 типу (PDE5; від англ.: phosphodiesterase 5), донорами оксиду азоту, інгібіторами циклооксигенази, іншими антагоністами V1a рецепторів (такими як баловаптан) або L-аргініном для лікування та/або профілактики хвороби або стану, пов'язаного з функцією V1a рецепторів.

Комбінована композиція може містити сполуку за даним винаходом спільно з іншою активною речовиною в одній лікарській формі або окремо. Комбіновану композицію можна вводити одночасно, окремо або послідовно.

Придатні лікарські форми включають лікарські форми для орального, ректального, трансмукозального, трансдермального або кишкового введення; для парентерального введення, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньокісткові ін'єкції, а також інтраартикулярні, інтратекальні, прямі інтравентрикулярні, інтраперитонеальні, інтраназальні або інтраокулярні ін'єкції і очні краплі.

Альтернативно, сполуки можна вводити місцево, а не системно, наприклад - за допомогою прямої ін'єкції сполуки в нирку або серце, часто - у вигляді композиції з модифікованим вивільненням. Крім того, лікарський засіб можна ввести у формі системи з направленою доставкою, наприклад - у ліпосомі з поверхневим тканинспецифічним антитілом. Ліпосоми вибірково переносять активну речовину до органу-мішені, яка поглинає її.

Фармацевтичну композицію можна вводити різними шляхами і в різних фармацевтичних формах. Сполуку за даним винаходом можна вводити окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, у вигляді однієї дози або декількох доз. Доза, необхідна

для досягнення відповідного терапевтичного ефекту, може варіюватися в широких межах, і її завжди необхідно адаптувати до індивідуальних потреб відповідно до стадії хвороби, стану і маси тіла пацієнта, що лікується, і його чутливості до активної речовини, режимом дозування і числом щоденних прийомів.

5 Для простого введення переважно, аби фармацевтична композиція складалася з одиниць дозування, які містять кількість лікарського засобу, який необхідно прийняти за один раз, або невелике число кратних кількостей, або половину цієї кількості, третину або чверть. Такими одиницями дозування є, наприклад, таблетки, які можуть бути забезпечені борозенками, що відзначають половину або чверть, які полегшують розділення таблетки навпіл або на чверті, 10 аби відміряти необхідну кількість лікарського засобу.

Фармацевтичні композиції, що містять активну речовину за даним винаходом, зазвичай містять від 0,01 мг до 500 мг активної речовини в одній одиниці дозування. Звичайно ж, кількість активної речовини в кожній композиції може бути більше або менше вказаної межі.

15 Переважнішими групами сполук загальної формули (I) є такі, в яких варіанти здійснення кільця А, кільця В, Х, Y, Z, R¹-R²¹, Cy¹-Cy³ і m, описані нижче, необов'язково об'єднані. Всі комбінації переважних, переважніших або найбільше переважних варіантів здійснення кільця А, кільця В, Х, Y, Z, R¹-R²¹, Cy¹-Cy³ або m, вказаних нижче, також є переважними, переважнішими і найбільше переважними групами сполук формули (I).

20 У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є 4-6-членним насиченим карбоциклом.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є циклобутильним або циклогексильним кільцем.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є циклогексильним кільцем.

25 У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є 4-7-членною насиченою гетероциклільною групою, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є 4-7-членною насиченою гетероциклільною групою, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому 30 кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є азетидинільним, 1,3-діазетидинільним, піролідинільним, піразолідинільним, імідазолідинільним, піперидинільним, піперазинільним, азепапільним, 1,3-або 1,4-діазепапільним кільцем, причому 35 кільце А через азот кільця приєднано до Y.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є азетидинільним, 1,3-діазетидинільним, піролідинільним, піразолідинільним, імідазолідинільним, піперидинільним, піперазинільним, азепапільним, 1,3-або 1,4-діазепапільним кільцем, причому 40 кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце А в сполуках загальної формули (I) є азетидин-1,3-діільним, піперидин-1,4-діільним або піперазин-1,4-діільним кільцем, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y або до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра.

45 У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною арильною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною фенільною групою.

50 У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною гетероциклільною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною тетрагідрофуранільною, тетрагідропіранільною, піролідинільною, піперидинільною, піперазинільною, морфолінільною або азабіцикло[2.2.2]октильною групою.

55 У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є тетрагідрофуран-3-ільною, тетрагідропіран-4-ільною, піролідин-1-ільною групою, піролідин-1-іл-2-оном, піперидин-1-ільною, 4-метил-піперазин-1-ільною, морфолін-4-ільною або 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ільною групою.

60 У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною гетероарильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною одиночною 6-або 5-членною моногетероарильною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є необов'язково заміщеною піридинільною, піримідинільною або ізоксазолільною групою.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є піридин-2-ільною, піридин-3-ільною, 3-хлорпіридин-2-ільною, 3-метил-піридин-2-ільною, піримідин-2-ільною або 5-метил-ізоксазол-3-ільною групою.

У деяких найбільше переважних варіантах здійснення даного винаходу кільце В в сполуках загальної формули (I) є піридин-2-ільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є групою -О-, якщо присутнє кільце В.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є групою -C(O)-, якщо присутнє кільце В.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є групою -CH₂-, якщо присутнє кільце В.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є -NH-, якщо присутнє кільце В.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є групою -C₁₋₄алкіл-N(R¹⁸)-, якщо присутнє кільце В.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є одинарним зв'язком, якщо присутнє кільце В.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є групою -N(C₁₋₄алкіл)₂, C(O)OC₁₋₄ алкільною групою, C₁₋₄ алкільною групою, необов'язково заміщеною галогеном, C₁₋₄ алкоксигрупою або атомом галогену, якщо кільце В відсутнє.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є C₁₋₄ алкільною групою, необов'язково заміщеною галогеном, або C₁₋₄ алкоксигрупою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є C₁₋₃ алкільною групою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є метильною, етильною або пропільною групою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є C₁₋₃ алкоксигрупою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є метоксигрупою або етоксигрупою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I) є CF₃ групою, якщо кільце В відсутнє.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до однієї групи, вибраної з групи, що складається з групи -N(C₁₋₄алкіл)₂, C(O)OC₁₋₄ алкільної групи, C₁₋₄ алкільної групи, необов'язково заміщеної галогеном, C₁₋₄ алкоксигрупи або атома галогену.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до однієї групи, вибраної з групи, що складається з диметиламіну, C(O)OC₁₋₄ алкільної групи і CF₃ групи.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до двох груп, вибраних з групи, що складається з C₁₋₄ алкільної групи, необов'язково заміщеної галогеном, C₁₋₄ алкоксигрупи й атома галогену.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до двох груп, вибраних з групи, що складається з C₁₋₃ алкільної групи, C₁₋₃ алкоксигрупи, CF₃ групи й атома фтору.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до двох груп, вибраних з групи, що складається з метильної, етильної, пропільної груп, метоксигрупи, етоксигрупи, CF₃ групи й атома фтору.

У деяких ще переважніших варіантах здійснення даного винаходу Y в сполуках загальної формули (I), якщо кільце В відсутнє, відноситься до двох груп, вибраних з групи, що складається з метильної, етильної, пропільної груп, метоксигрупи й етоксигрупи.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклобутильним або циклогексильним кільцем, Y відноситься до однієї групи,

вибраної з групи, що складається з групи $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C(O)OC_{1-4}$ алкільної групи, CF_3 і атома галогену, і кільце В відсутнє.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклобутильним або циклогексильним кільцем, Y відноситься до двох груп, вибраних з групи, що складається з C_{1-4} алкільної групи, необов'язково заміщеної галогеном, C_{1-4} алкоксигрупи й атома галогену, і кільце В відсутнє.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклобутильним або циклогексильним кільцем, Y є -O- або зв'язком, і кільце В є необов'язково заміщеним фенільним, піперидин-1-ільним, морфолін-4-ільним, 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ільним, піридин-2-ільним, піридин-3-ільним, 3-хлор-піридин-2-ільним, 3-метилпіридин-2-ільним, піримідин-2-ільним або 5-метилізооксазол-3-ільним кільцем.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклогексильним кільцем, Y є -O-, і кільце В є піридин-2-ільним, піридин-3-ільним, 3-хлор-піридин-2-ільним, 3-метилпіридин-2-ільним, піримідин-2-ільним або 5-метилізооксазол-3-ільним кільцем.

У деяких найбільш переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклогексильним кільцем, Y є -O-, і кільце В є піридин-2-ільним кільцем.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є азетидин-1,3-діільним, піперидин-1,4-діільним або піперазин-1,4-діільним кільцем, причому кільце А зв'язане через азот кільця з Y або з триазольним кільцем 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра, Y є -O- або зв'язком, і кільце В є необов'язково заміщеним фенільним, піперидин-1-ільним, морфолін-4-ільним, 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ільним, піридин-2-ільним, піридин-3-ільним, 3-хлор-піридин-2-ільним, 3-метилпіридин-2-ільним, піримідин-2-ільним або 5-метилізооксазол-3-ільним кільцем.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є піперидин-1,4-діільним або піперазин-1,4-діільним кільцем, причому кільце А зв'язане через азот кільця з Y або з триазольним кільцем 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра, Y є -O- або зв'язком, і кільце В є піридин-2-ільним або піридин-3-ільним кільцем.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) кільце А є циклобутильним, циклогексильним або піролідинільним кільцем, Y є -C(O)-, і кільце В є піролідин-1-ільним, піперидин-1-ільним, морфолін-4-ільним, 4-метил-піперазинільним або піридин-3-ільним кільцем.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу В-Y-A в сполуках загальної формули (I) спільно позначає 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл], 1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он-8-іл, заміщений в 3-ьому положенні C_{1-4} алкільною групою, або 2-азаспіро[4.5]декан-1-он-8-іл, заміщений в 2-ому положенні C_{1-4} алкільною, арильною або гетероарильною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу В-Y-A в сполуках загальної формули (I) спільно позначає 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл], (5S,8S)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он-8-іл, (5R,8R)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он-8-іл, (5R,8R)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он або (5S,8S)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є атомом водню.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є атомом галогену.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є атомом хлору, броду або фтору.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є атомом хлору.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є C_{1-4} алкільною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є метильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є C_{1-4} алкоксигрупою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є C_{1-4} метоксигрупою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є CF_3 групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 в сполуках загальної формули (I) є CN групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою, R^3 є NR^4R^5 , OR^6 групою або атомом галогену.

5 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є C_{1-4} алкільною групою, R^3 є NR^4R^5 групою, OR^6 групою або атомом галогену.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, OR^6 групою або атомом галогену.

10 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою або OR^6 групою, і абсолютна конфігурація вуглецю в положенні 5 в 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіновому ядрі є (R) конфігурацією.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою або OR^6 групою, і абсолютна конфігурація вуглецю в положенні 5 в 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіновом ядрі є (S) конфігурацією.

15 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою або OR^6 групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою.

20 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 є атомами водню.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є C_{1-4} алкільною групою.

25 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є ізопропільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 є C_{1-4} алкільними групами.

30 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 незалежно є метильними, етильними або ізопропільними групами.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 є метильними групами.

35 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є OH-заміщеною C_{1-4} алкільною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є гідроксиметильною або гідроксietильною групою.

40 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є галогензаміщеною C_{1-4} алкільною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є трифторзаміщеною C_{1-2} алкільною групою.

45 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є метилциклопропільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є 4-фторфеніл-заміщеною метильною або етильною групою.

50 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною групою NR^8R^9 , причому R^8 і R^9 незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або $C(O)OR^{21}$ групою.

55 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною групою NR^8R^9 , причому R^8 є атомом водню, R^9 є $C(O)OR^{21}$ групою.

60 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною групою NR^8R^9 , причому R^8 і R^9 незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною

групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є амінометильною або аміноетильною групою.

5 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є диметиламінометильною або диметиламіноетильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є Su^1 .

10 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є циклобутильною, цикlopentильною, циклогексильною, 4,4-дифтор-циклогексильною, оксетан-2-ільною або тетрагідропіранільною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є піридин-2-ільною, піримідин-2-ільною або піразин-2-ільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є метильною, етильною або ізопропільною групою.

20 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною OH, CN, галогеном, Su^3 або групою $NR^{11}R^{12}$.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є метильною, етильною або ізопропільною групою, заміщеною OH, CN або трьома атомами фтору.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є метильною або етильною групою, заміщеною групою $NR^{11}R^{12}$, причому R^{11} і R^{12} незалежно є атомами водню або метильними групами, або R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють морфолін-4-іл або 4-метил-піперазин-1-іл.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є амінометильною групою.

35 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є диметиламінометильною групою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є фенільною групою та/або NH_2 -заміщеною метильною групою.

40 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є трет-бутоксигрупою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є вінільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є Su^3 групою.

50 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є 4-фторфенільною, циклопропільною, циклобутильною, дигалоциклобутильною або циклогексильною, оксетанільною, тетрагідропіран-4-ільною, 4-метил-піперидинільною або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ільною групою.

55 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню, R^5 є $C(O)R^7$ групою, причому R^7 є диметиламіногрупою.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню або метильною групою, R^5 є $S(O_2)R^{10}$ групою, причому R^{10} є метильною групою, OH, NH_2 , NH -трет-бутильною або

диметиламіногрупою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою, R^5 є C_{2-4} алкільною групою.

5 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 є метильною групою, R^5 є пропаргільною групою.

10 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикл, що містить необов'язково один або більше гетероатомів, вибраних з O, S або N.

15 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 групою, причому R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, 1,3-оксазолідин, 1,3-тіазолідин або тіоморфолін-1,1-оксид.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є атомом водню.

20 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метильною, етильною або ізопропільною групою.

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метильною групою.

25 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною OH-групою або атомом галогену.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є заміщеною атомом хлору або фтору метильною або етильною групою.

30 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є циклопропіл-метильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною C_{1-4} алкоксигрупою.

35 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метокси-етильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною C_{1-4} алкіл-S(O)₂ групою.

40 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метилсульфоніл-етильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метильною або етильною групою, заміщеною групою $NR^{11}R^{12}$, причому R^{11} і R^{12} незалежно є атомом водню або метильною групою.

45 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є метильною або етильною групою, заміщеною групою $NR^{11}R^{12}$, причому R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють морфолін-4-іл.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є диметиламіно-етильною групою.

50 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є C_{1-4} алкільною групою.

55 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є метильною, етильною або трет-бутильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною CN.

60 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є

ціанометильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є C_{1-4} алкільною групою, заміщеною групою $NR^{19}R^{20}$.

5 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є диметиламіно-метильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є групою Sy^3 .

10 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є диалогензаміщеною циклоалкільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є групою $NR^{16}R^{17}$, причому R^{16} і R^{17} незалежно є атомами водню, C_{1-4} алкільними групами або необов'язково заміщеними арильними групами.

15 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є групою $C(O)R^{13}$, причому R^{13} є групою $NR^{16}R^{17}$, причому R^{16} і R^{17} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють піперидин або піролідин.

20 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є C_{2-4} алкільною групою.

25 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є OR^6 групою, причому R^6 є пропаргільною групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є C_{1-4} алкільною групою, R^3 є NR^4R^5 або OR^6 групою.

30 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є C_{1-4} алкільною групою, R^3 є OR^6 групою.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) один з радикалів R^2 і R^3 є метильною або ізопропильною групою, тоді як другою є OR^6 групою, причому R^6 є атомом водню.

35 У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, і R^3 є атомом галогену.

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є атомом водню, і R^3 є атомом фтору.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 є C_{1-4} алкільною групою, і R^3 є атомом галогену.

40 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 і R^3 спільно утворюють групу $-O-(CH_2)_m-O-$, і $m=2, 3$ або 4 .

У деяких переважніших варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 і R^3 спільно утворюють групу $-O-(CH_2)_m-O-$, і $m=2$.

45 У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 і R^3 спільно утворюють оксогрупу.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполуках загальної формули (I) R^2 і R^3 спільно утворюють $=N-OH$ групу.

50 Не дивлячись на те, що винахід був описаний у зв'язку з деякими варіантами його здійснення, деякими переважними, переважнішими або найбільше переважними варіантами здійснення, обсяг винаходу не обмежений конкретно вказаною формою, навпаки, він включає альтернативи, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені в суть і обсяг даного винаходу, визначені формулою винаходу. Приклади альтернативних пунктів формули винаходу, направлених на сполуки за даним винаходом, можуть включати:

55 (1) Сполуки загальної формули (1), описані вище або в будь-якому іншому варіанті здійснення.

(2) Сполуку, описану в пункті (1) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R^1 є атомом водню, фтору, хлору, бром, метильною групою, метоксигрупою, CF_3 або CN групою.

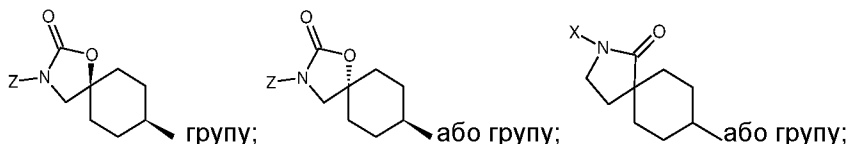
(3) Сполуку, описану в пункті (1) або пункті (2) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому

60 -кільце A є 3-6-членним насиченим карбоциклом або 4-7-членним насиченим гетероциклом,

що містить 1 атом N або 2 атоми N;

-кільце B є необов'язково заміщеною 5-або 6-членною моно-гетероарильною групою, 6-10-членним ароматичним карбоциклом або 4-7-членним насиченим, моноциклічним, біциклічним, конденсованим та/або таким, що містить внутрішні місточки гетероциклом, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

-або B-Y-A-спільно являють собою 3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл]; або



X є ізопропільною групою;

Z є метильною групою.

(4) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (3) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому кільце B є необов'язково заміщеною 6-членною моно-гетероарильною групою, фенільною групою або 5-6-членним насиченим моноциклічним гетероциклом, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N.

(5) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (4) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому Y є групами -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-C₁₋₄ алкіл-N(R¹⁸)-або одинарним зв'язком, якщо кільце B присутнє, і R¹⁸ є атомом водню або метильною групою.

(6) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (5) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому кільце A є 4-6-членною насиченою карбоциклічною групою або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, приєднаним через азот кільця до Y або до триазольного кільця 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепінового ядра.

(7) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (6) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому кільце A є циклогексильною групою, Y є -O-, кільце B є піридин-2-ілом, і R¹ є атомом хлору.

(8) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (6) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому кільце A є піперидином, піперазином або піролідином, Y є -O-, -C(O)-, -CH₂-або одинарним зв'язком, кільце B є піридином, піперидином, тетрагідрофураном або тетрагідропіраном, і R¹ є атомом хлору.

(9) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (3) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому Y є групою -N(C₁₋₄ алкіл)₂, C(O)OC₁₋₄ алкільною групою, C₁₋₄ алкільною групою, необов'язково заміщеною галогеном, C₁₋₄ алкокси групою або атомом галогену, і кільце B відсутнє.

(10) Сполуку, описану в пункті (9) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому кільце A є 4-6-членною насиченою карбоциклічною групою.

(11) Сполуку, описану в пункті (10) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому Y є однією групою, вибраною з групи, що складається з групи -N(C₁₋₄ алкіл)₂, C(O)OC₁₋₄ алкільної групи, C₁₋₄ алкільної групи, необов'язково заміщеної галогеном, C₁₋₄ алкоксигрупи й атома галогену.

(12) Сполуку, описану в пункті (10) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому Y є двома групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₄ алкільної групи, необов'язково заміщеної галогеном, C₁₋₄ алкоксигрупи й атома галогену.

(13) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (12) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R² є атомом водню або C₁₋₄ алкільною групою, і R³ є групою NR⁴R⁵.

(14) Сполуку, описану в пункті (13) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R² є атомом водню.

(15) Сполуку, описану в пункті (14) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R⁴ і R⁵ незалежно є атомами водню, C(O)R⁷ групою, C₁₋₄ алкільною групою, необов'язково заміщеною OH групою, галогеном, циклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом або NR⁸R⁹ групою.

(16) Сполуку, описану в пункті (15) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R⁴ і R⁵ є атомами водню.

(17) Сполуку, описану в пункті (15) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R⁴ є атомом водню, R⁵ є C₁₋₄ алкільною групою.

(18) Сполуку, описану в пункті (15) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R⁴ і R⁵ є C₁₋₄ алкільними групами.

(19) Сполуку, описану в пункті (15) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R⁴ є

атомом водню, $R^5 \in C(O)R^7$ групою.

(20) Сполуку, описану в пункті (14) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^4 \in$ атомом водню, $R^5 \in Cy^1$.

5 (21) Сполуку, описану в пункті (14) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^4 \in$ атомом водню або C_{1-4} алкільною групою, $R^5 \in S(O_2)R^{10}$ групою.

(22) Сполуку, описану в пункті (14) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикл, що містить необов'язково 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N.

10 (23) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (12) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^2 \in$ атомом водню або C_{1-4} алкільною групою; $R^3 \in OR^6$ групою.

(24) Сполуку, описану в пункті (23) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^2 \in$ атомом водню.

(25) Сполуку, описану в пункті (24) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^6 \in$ атомом водню.

15 (26) Сполуку, описану в пункті (24) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^6 \in$ C_{1-4} алкільною групою.

(27) Сполуку, описану в пункті (24) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому $R^6 \in$ $C(O)R^{13}$ групою.

20 (28) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (13) по (27) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому абсолютна конфігурація вуглецю в положенні 5 в 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіновому ядрі $\in$ (R) конфігурацією.

(29) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (13) по (27) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому абсолютна конфігурація вуглецю в положенні 5 в 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіновому ядрі $\in$ (S) конфігурацією.

25 (30) Сполуку, описану в будь-якому з пунктів з (1) по (12) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R^2 і R^3 спільно утворюють $-O-(CH_2)_m-O$ -групу, оксогрупу або $=N-OH$ групу, і m дорівнює 2, 3, 4 або 5.

(31) Сполуку, описану в пункті (30) або в будь-якому іншому варіанті здійснення, в якому R^2 і R^3 спільно утворюють $-O-(CH_2)_m-O$ -групу, і m дорівнює 2.

30 Переважною групою сполук загальної формули (I) за даним винаходом є, наприклад, наступні сполуки, та/або їх солі, та/або їх сольвати, та/або їх гідрати, та/або їх поліморфи, та/або їх біологічно активні метаболіти, та/або їх неактивні попередники (проліки):

1. трет-бутил[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат,

35 2. 8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,

3. N-[8-хлор-1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]ацетамід,

40 4. N-(8-хлор-1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-метилпропанамід,

5. трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат,

6. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,

45 7. (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,

8. (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,

50 9. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]ацетамід,

10. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамід,

11. N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамід,

55 12. N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамід,

13. (2S)-2-аміно-N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-фенілацетамід,

60 14. (2R)-2-аміно-N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-фенілацетамід,

15. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2-гідроксіацетамід,
16. 3-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-1,1-диметилсечовина,
- 5 17. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N2,N2-диметилгліцинамід,
18. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамід,
19. N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонамід,
- 10 20. N'-(8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N, N-диметилсульфамід,
21. 8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 15 22. 8-хлор-N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
23. 8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
24. 8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 20 25. (5S)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
26. (5R)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 25 27. 8-хлор-N-циклобутил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
28. 8-хлор-N-(оксетан-3-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
29. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 30 30. 8-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
31. 8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлорид,
- 35 32. 8-метокси-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
33. трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат,
34. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлорид,
- 40 35. N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
36. N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 45 37. 8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
38. 8-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
39. 8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 50 40. 8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
41. 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 55 42. 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
43. 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
44. 8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 60

45. 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
46. 8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 5 47. 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
48. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
49. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
- 10 50. 5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
51. 5-(циклопропілметокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 15 52. 5-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
53. 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
54. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
- 20 55. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
56. (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
- 25 57. (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
58. 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
59. 5-(циклопропілметокси)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 30 60. 2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)-N, N-диметилетанамін,
61. 8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 35 62. 8'-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
63. 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
64. 8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
- 40 65. 8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
66. 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил,
- 45 67. (5S)-8-хлор-N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
68. (5S)-N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}ацетамід,
69. 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 50 70. [транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піролідин-1-іл)метанон,
71. 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
- 55 72. 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
73. (цис)-8-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он,
74. 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 60

75. (транс)-8-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он,
76. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N-метилметансульфонамід,
- 5 77. (5S)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
78. (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
79. 8'-хлор-1'-[1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
- 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
80. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4-фторбензамід,
81. 8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
- [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 15 82. 5-(пропан-2-іламіно)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-8-карбонітрилу трифторацетат,
83. (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
84. 1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
- 20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил,
85. [транс-4-(8'-бром-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанон,
86. метил транс-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексану карбоксилат,
- 25 87. 8-бром-1-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
88. 8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-
- [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
89. 1'-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
- 30 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил,
90. 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-
- [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
91. 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
- 35 92. [транс-4-(8-бром-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанон,
93. 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
94. 1'-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-
- 40 а][1]бензазепін],
95. трет-бутил [1-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-хлор-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат,
96. 8'-фтор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
- [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 45 97. (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
98. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)проп-2-енамід,
99. (5R)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 50 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
100. (5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
101. (5R)-8-хлор-N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 55 102. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
103. (5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
104. (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 60 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,

105. 8-хлор-5-(пропан-2-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
106. 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксепан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 5 107. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
108. [транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін)-1'-іл)циклогексил](морфолін-4-іл)метанон,
109. 5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 10 110. 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
111. 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
- 15 112. трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат,
113. 8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
114. 8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 20 115. (5r, 8r)-8-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін)-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он,
116. (5r, 8r)-8-(8-хлор-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он,
- 25 117. (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-(піролідін-1-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
118. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2-диметилпропанамід,
119. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклопропанкарбоксамід,
- 30 120. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-метилпропанамід,
121. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклобутанкарбоксамід,
- 35 122. (5S)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
123. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2-диметилпропанамід,
124. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-метилпропанамід,
- 40 125. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклобутанкарбоксамід,
126. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклопропанкарбоксамід,
- 45 127. (5S)-8-хлор-5-(піперидин-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
128. (5S)-N-(бутан-2-іл)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
129. (5s, 8s)-8-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін)-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он,
- 50 130. 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
131. 8-хлор-5-етокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 55 132. (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
133. (5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
134. 8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 60

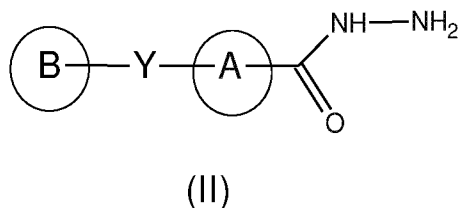
135. 8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
136. 2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)етанол,
- 5 137. (5S)-8-хлор-N, N-діетил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
138. 8-хлор-N-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
139. трет-бутил {8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат,
- 10 140. трет-бутил 4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піперидин-1-карбоксилат,
141. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-D-валінамід,
- 15 142. трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат,
143. трет-бутил {8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат,
144. 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 20 145. 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
146. 8-фтор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 25 147. 8-фтор-N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
148. N, N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
149. 8'-фтор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 30 150. N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
151. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксамід,
- 35 152. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-метилбутанамід,
153. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N3,N3-диметил-β-аланінамід,
154. (5S)-8-хлор-N-циклопентил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 40 155. 8'-хлор-1'-(1'Н, 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
156. 8-хлор-1-(1'Н, 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он,
- 45 157. 8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
158. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2-диметилбутанамід,
159. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід,
- 50 160. (5S)-8-хлор-N-етил-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
161. (5S)-8-хлор-N-(2-метилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 55 162. 8'-хлор-1'-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін] гідрохлорид,
163. 8-хлор-N, N-диметил-1-(1'Н, 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
164. 8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 60

165. (5S)-8-хлор-N-(2,2-диметилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
 166. [транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил](4-метилпіперазин-1-іл)метанон,
 5 167. (5R)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 168. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)ацетамід,
 169. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід,
 170. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 171. 8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 15 172. 8-хлор-1-(1'Н, 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
 173. 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
 174. (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-(піролідін-1-іл)-5,6-дигідро-4Н-
 20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 175. 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 176. (5R)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 25 177. (5S)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 178. 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 179. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
 30 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N3,N3-диметил-β-аланінамід,
 180. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксамід,
 181. 8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол,
 35 182. 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 183. 8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 184. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-
 40 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 185. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 186. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-ціаноацетамід,
 45 187. [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піролідін-1-іл](піридин-3-іл)метанон,
 188. 8'-хлор-1'-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 189. [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піролідін-1-іл](піридин-2-іл)метанон,
 50 190. транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N, N-диметилциклогексанамін,
 191. 8-хлор-5-метокси-1-(1'Н, 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 55 192. 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 193. N-[транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил]піридин-2-амін,
 194. N'-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
 60 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N, N-диметилетан-1,2-діамін,

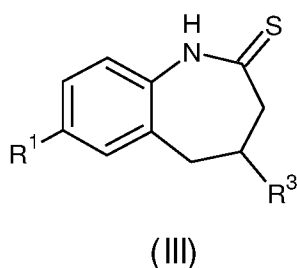
195. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ілу ацетат,
196. 2-(((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етанол,
- 5 197. 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
198. 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
199. (5S)-8-хлор-N-(циклопропілметил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 10 200. N-(((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-1-метилпіперидин-4-карбоксамід,
201. N-(((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2,2-трифторацетамід,
- 15 202. 8-хлор-5-(2-метоксіетокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
203. 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
204. 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
- 20 205. 8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
206. 8-хлор-5-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 25 207. 8-хлор-5-[2-(метилсульфоніл)етокси]-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
208. 8-хлор-N-гідрокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-імін,
209. (5S)-8-хлор-N-метил-N-(проп-2-ін-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 30 210. N-(((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3,3-дифторциклобутанкарбоксамід,
211. 8-хлор-5-(проп-2-ін-1-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
- 35 212. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 4,4-дифторциклогексану карбоксилат,
213. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 3,3-дифторциклобутану карбоксилат,
214. N-(((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4,4-дифторциклогексану карбоксамід,
- 40 215. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл ціаноацетат,
216. 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл N, N-диметилгліцинат,
- 45 217. N-(((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2,2-трифторацетамід,
218. 1-[цис-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-он,
219. 1-[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-он,
- 50 220. N-(((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3,3-дифторциклобутану карбоксамід,
221. N-(((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4,4-дифторциклогексану карбоксамід,
- 55 222. 8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
223. 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
224. (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(2,2,2-трифторетил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
- 60

225. N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3-метилоксетан-3-карбоксамід,
 226. N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3-метилоксетан-3-карбоксамід,
 - 5 227. транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)циклогексанамін,
 228. трет-бутил [2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етил]карбамат,
 229. 8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 10 230. транс-4-(8'-хлор-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)-N-метилциклогексанамін,
 231. 8'-хлор-1'-[1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 15 232. 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 233. 8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-N, N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
 234. 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-N, N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
 - 20 235. 8'-хлор-1'-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 236. 8'-хлор-1'-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 25 237. 8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 238. 8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-пропілциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 239. 8'-хлор-1'-[1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 30 240. 8'-хлор-1'-(цис-4-етил-4-метоксициклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 241. 8'-хлор-1'-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 35 242. 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 243. 8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 244. 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
 - 40 245. 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N, N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін,
 246. 8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 45 247. 8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 248. 8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 249. 8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 - 50 250. 8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін],
 251. 8-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін,
 - 55 252. 8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н, 6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін] і
 253. 8-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін.
- Даний винахід також відноситься до синтезу сполук загальної формули (I). Відповідно, сполуки формули (I) за даним винаходом можна отримати одним з наступних способів:
- 60

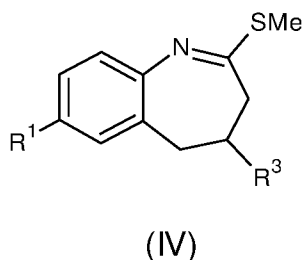
Якщо в сполучі формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є $-NH\text{Boc}$ або $-OSi(CH_3)_2$ -трет-бутильною групою, і кільце A є циклоалкільною групою або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, то сполуки загальної формули (I) за даним винаходом отримують за допомогою реакції сполук загальної формули (II)



в якій кільце B і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), і кільце A є циклоалкільною групою або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, і сполук загальної формули (III)

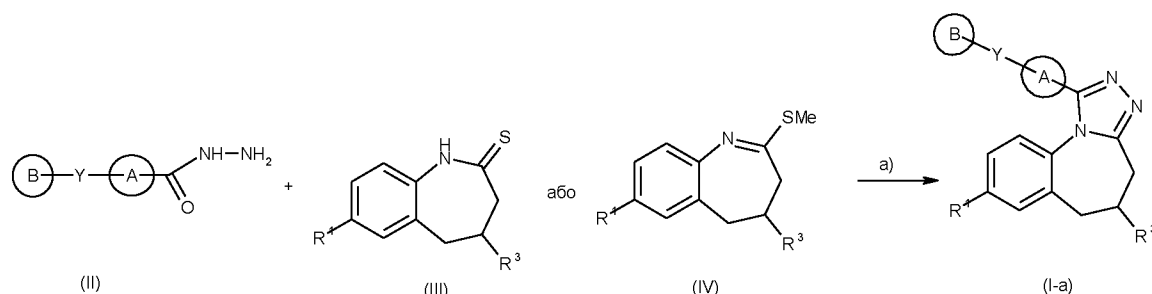


в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), R^2 є атомом водню, R^3 є $-NH\text{Boc}$ або $-OSi(CH_3)_2$ -трет-бутильною групою, або сполук загальної формули (IV)



в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), R^2 є атомом водню, R^3 є $-NH\text{Boc}$ або $-OSi(CH_3)_2$ -трет-бутильною групою.

Процедура показана детально на Схемі 1:
Схема 1



*Тут і далі на схемах і в структурних формулах Me означає метил

Під час стадії а) Схеми 1 гідрозид кислоти загальної формули (II) реагує з бензазепінтіоном загальної формули (III) або метилсульфанільними похідними бензазепіну загальної формули (IV). Реакцію переважно проводять у придатному розчиннику при температурі кипіння розчинника, необхідний час реакції знаходиться в діапазоні від 4 до 150 годин. Придатні

розчинники включають ксилол, н-бутанол, 1,4-діоксан.

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

i) реакція (II) і (III) у ксилолі при 140 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 150 годин, або

5 ii) реакція (II) і (III) в н-бутанолі при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 50 годин, або

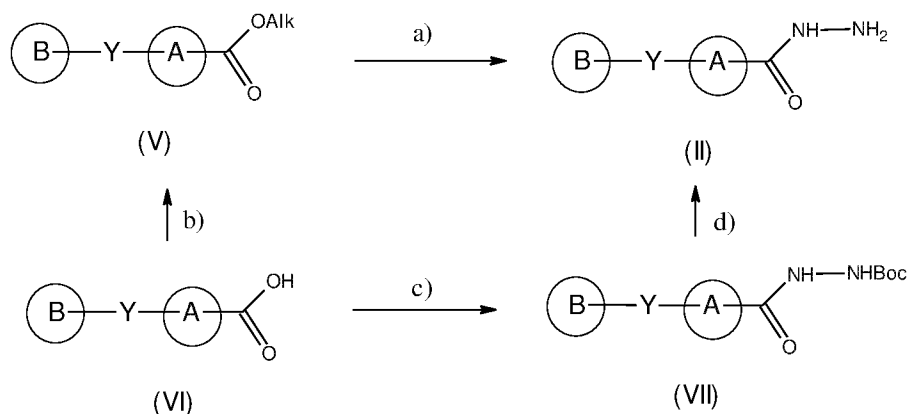
iii) реакція (II) і (III) в 1,4-діоксані при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

10 iv) реакція (II) і (IV) у ксилолі у присутності каталітичного хлористого водню при 140 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

v) реакція (II) і (IV) в 1,4-діоксані у присутності каталітичного хлористого водню при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин.

Синтез гідразидів кислот загальної формули (II) можна здійснити різними способами (Схема 2):

15 Схема 2



20 Під час стадії а) Схеми 2 проводять реакцію складних ефірів карбонових кислот загальної формули (V) з гідразину гідратом у придатному спирті при температурі кипіння розчинника з одержанням гідразидів кислот загальної формули (II) або під час стадії с) проводять реакцію карбонових кислот загальної формули (VI) з трет-бутилкарбазатом і захисну групу отриманої захищеної гідразидної похідної карбонової кислоти загальної формули (VII) видаляють кислотою (стадія d).

25 Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) метанол або етанол, гідразину гідрат, температура рефлюксу, від 4 годин до 50 годин;

стадія b) метанол, тіонілхлорид, від 0 °С до 25 °С, від 4 годин до 24 годин;

30 стадія с) трет-бутил-карбамат, N,N-диметилформамід, N,N-діізопропілетиламін, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідроклорид, 1-гідроксибензотриазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія d) хлористий водень в етилацетаті, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

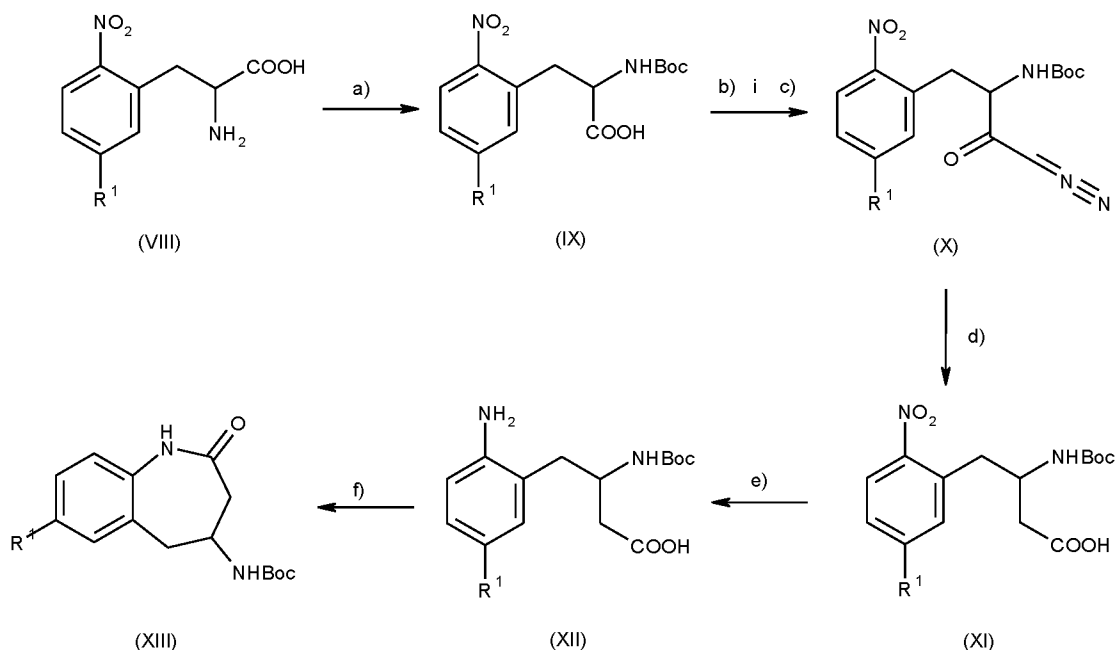
35 Складні ефіри карбонових кислот загальної формули (V) і карбонові кислоти загальної формули (VI) або є комерційно доступними, або їх можна отримати способами, описаними в Прикладах.

Якщо в сполуках загальної формули (I) R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), R² є атомом водню, R³ є -NHBoc, то тіонові похідні бензазепіну загальної формули (III) і метилсульфанільні похідні бензазепіну загальної формули (IV) можна отримати з використанням наступних способів:

40 Ключову проміжну похідну бензазепіну загальної формули (XIII) можна отримати згідно з наступним Способом А (Схема 3) і Способом В (Схема 4):

Спосіб А

Схема 3



Під час стадії а) Схеми 3 аміногрупу амінокислотної похідної загальної формули (VIII), яка є комерційно доступною, або її можна отримати способами, описаними в Прикладах, в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), захищають трет-бутоксикарбонільною захисною групою, потім з отриманою таким чином захищеною похідною амінокислоти (IX), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), проводять реакцію Арндта-Ейстрета [Arndt, F., Eistert, B. Chem Ber 1935, 68(1):200-208] в дві стадії: спочатку проводять реакцію хлориду кислоти, отриманого in situ із сполуки загальної формули (IX), з діазометаном (стадії b) і c)) з одержанням діазосполуки загальної формули (X), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), яке під час стадії d) у присутності солі срібла перетворює у похідну амінокислоти загальної формули (XI), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I). Нітрогрупу останньої сполуки відновлюють (стадія e)) з одержанням аміну загальної формули (XII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), який замикають у кільце за рахунок використання реагенту, здатного формувати амідний зв'язок (стадія f)), з одержанням похідної бензазепіну загальної формули (XIII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) ди-трет-бутилдикарбонат, 1,4-діоксан, водний розчин гідроксиду натрію, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія b) ізобутилхлорформіат, триетиламін, діетиловий ефір -30 °C, від 15 хвилин до 45 хвилин;

стадія c) розчин діазометану в простому ефірі, від -30 °C до 0 °C, від 1 години до 3 годин;

стадія d) бензоат срібла, 1,4-діоксан, вода, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

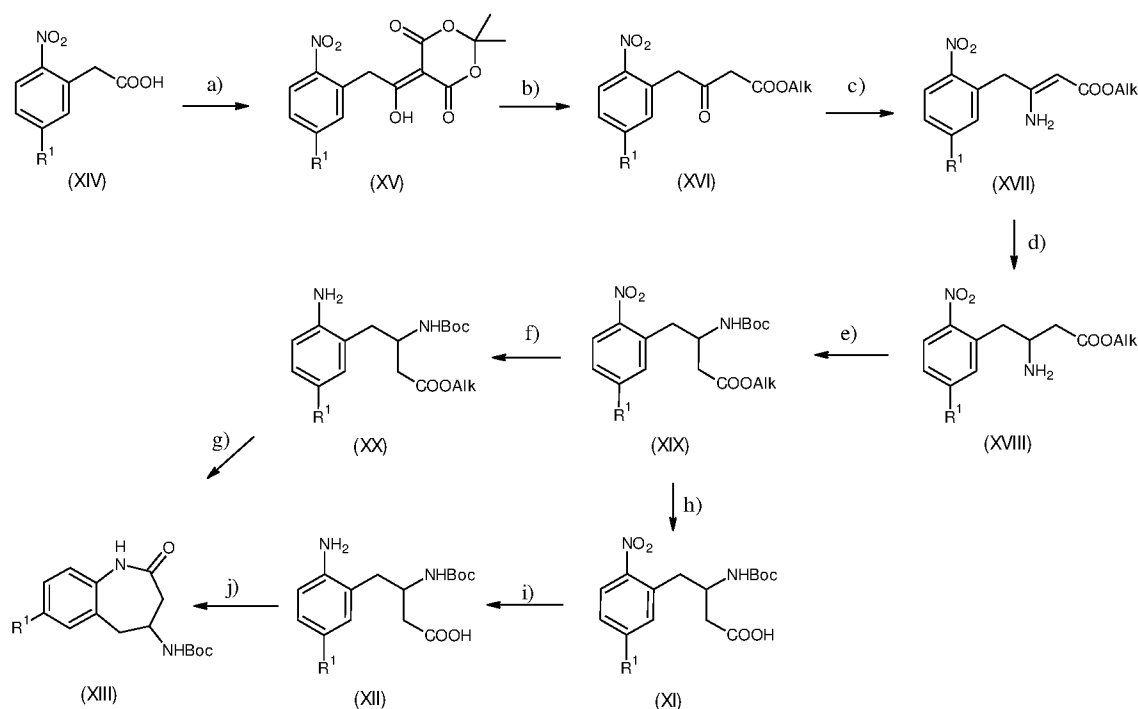
стадія e) i) борогідрид натрію, метанол, хлорид нікелю, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або

ii) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, толуол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія f) N,N-диметилформамід, N,N-діізопропілетиламін, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідроклорид, 1-гідроксибензотриазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Спосіб B

Схема 4



Під час стадії а) Схеми 4 проводять реакцію похідної фенілоцтової кислоти загальної формули (XIV), яка є комерційно доступною або може бути отримана способами, описаними в Прикладах, в якому R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), з кислотою Мельдрума з одержанням сполуки загальної формули (XV), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), після чого проводять реакцію цієї сполуки з придатним спиртом (стадія b)) з одержанням кетоефірної похідної загальної формули (XVI), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою; цю останню сполуку за допомогою додавання ацетату амонію перетворюють у сполуку загальної формули (XVII), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою, яке відновлюють під час стадії d) і отримують сполуку аміну загальної формули (XVIII), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою, аміногрупу якого захищають трет-бутоксикарбонільною групою (стадія e)) з одержанням сполуки загальної формули (XIX), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою. Нітрогрупу останньої сполуки відновлюють під час стадії f) і отриману при цьому сполуку загальної формули (XX), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою, замикають у кільце у присутності придатної основи (стадія g)) з одержанням сполуки формули (XIII), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

Сполуку формули (XIII) можна також отримати за допомогою гідролізу сполуки загальної формули (XIX), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C_{1-4} алкільною групою, у присутності придатної основи (стадія h)), і перетворення отриманої сполуки формули (XI), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), в сполуку загальної формули (XIII) через стадії, вказані в Спосібі А (стадія i) Способу В ідентична стадії e) способу А, а стадія j) способу В ідентична стадії f) Способу А).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) кислота Мельдрума, ацетонітрил, N,N-діізопропілетиламін, півалоїлхлорид, 4-диметиламінопіридин, від 20 °С до 50 °С, від 4 годин до 6 годин;

стадія b) метанол, толуол, від 110 °С до 120 °С, від 1 години до 6 годин;

стадія c) ацетат амонію, метанол, кімнатна температура, від 20 годин до 75 годин або при 60 °С від 5 годин до 20 годин;

стадія d) триацетоксиборогідрид натрію, оцтова кислота, кімнатна температура, від 2 годин до 48 годин;

стадія e) бікарбонат натрію, метанол, ди-трет-бутилдикарбонат, від 5 °С до 25 °С, від 1 години до 20 годин;

стадія f) i) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, толуол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або

ii) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, метанол, кімнатна температура, від 4 годин

до 20 годин;

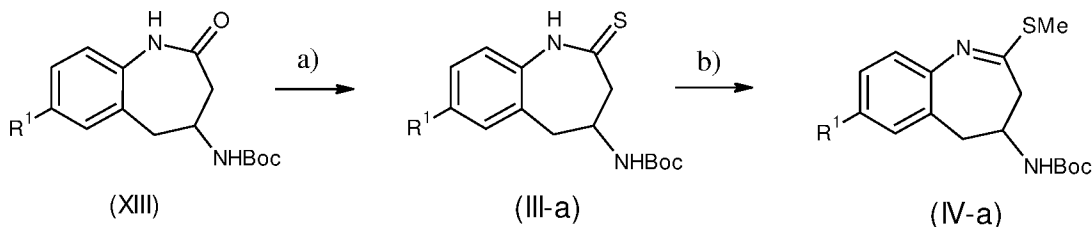
стадія g) i) метанол, метоксид натрію, кімнатна температура, від 2 годин до 20 годин, або

ii) тетрагідрофуран, трет-бутоксид калію, від 0 °C до 25 °C, від 2 годин до 20 годин;

стадія h) гідроксид літію, метанол, вода, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Тіонові похідні бензазепіну загальної формули (III) і метилсульфанільні похідні бензазепіну загальної формули (IV) отримують (Схема 5) за допомогою реакції сполуки загальної формули (XIII), отриманої Способом А або Способом В

Схема 5



в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), з реагентом Лавессона (стадія a)), потім отриманий бензазепін-тіон загальної формули (III-a), в якому R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), метилують (стадія b)) з одержанням метилсульфанільної похідної бензазепіну загальної формули (IV-a), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

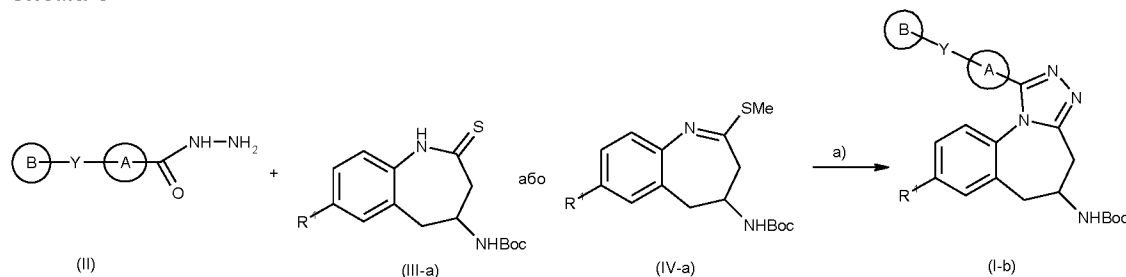
стадія a) i) реагент Лавессона, піридин, від 90 °C до 120 °C, від 4 годин до 20 годин, або

ii) реагент Лавессона, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія b) йодометан, карбонат калію, ацетон, кімнатна температура, від 4 годин до 24 годин.

Сполуку загальної формули (I-b) отримують в реакції сполуки загальної формули (III-a) або сполуки загальної формули (IV-a) зі сполукою загальної формули (II) (Схема 6)

Схема 6



в якій кільце В, Y, R^1 є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А приєднано до Y через азот кільця.

Переважними варіантами здійснення стадії a) Схеми 6 є, наприклад, наступні:

i) реакція (II) і (III-a) у ксиолі при 140 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 150 годин, або

ii) реакція (II) і (III-a) в н-бутанолі при 110 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 50 годин, або

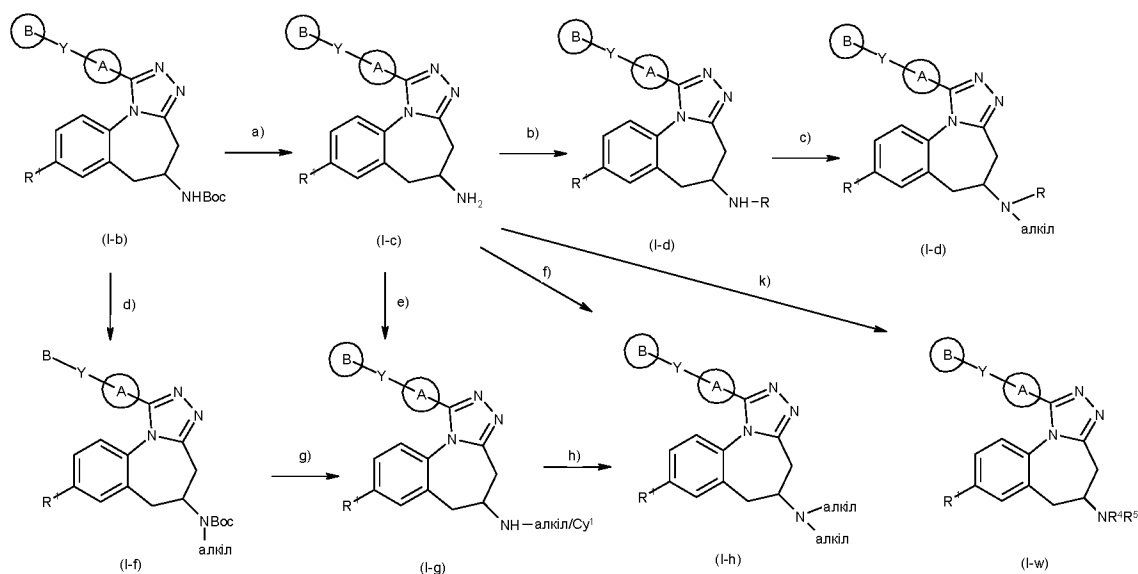
iii) реакція (II) і (III-a) в 1,4-діоксані при 110 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

iv) реакція (II) і (IV-a) у ксиолі у присутності каталітичного хлористого водню при 140 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

v) реакція (II) і (IV-a) в 1,4-діоксані у присутності каталітичного хлористого водню при 110 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин.

Отримані при цьому сполуки загальної формули (I-b) за бажанням можна також перетворити в іншу сполуку загальної формули (I) відомими способами з введенням нових замісників, та/або з модифікацією або видаленням існуючих замісників, та/або з утворенням солей, та/або з вивільненням основи з солей, та/або з одержанням енантіомерів з рацемічних сумішей. Це детально проілюстровано в Схемі 7:

Схема 7



Захисну групу сполуки загальної формули (I-b) можна видалити у придатному кислому середовищі (стадія a)), отримані при цьому сполуки загальної формули (I-c), в якій кільце B, Y, R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, можна сульфонувати або ацилувати (стадія b)), а сполуки загальної формули (I-d), в яких R є групою C(O)R⁷ або S(O₂)R¹⁰, як визначено в загальній формулі (I) відносно R⁴ або R⁵, можна необов'язково алкілувати (стадія c)); при цьому отримують сполуки загальної формули (I-e). Потім алкілювання (стадія d)) сполук загальної формули (I-b) з подальшою депротекцією (стадія g)) дає моноалкільні похідні загальної формули (I-g), які можна перетворити за допомогою подальшого алкілювання (стадія h)) у діалкільні похідні загальної формули (I-h). Дві алкільні групи можуть бути різними та/або ідентичними. Моноалкільні або Су¹ похідні загальної формули (I-g) можна також отримати за допомогою відновного амінування (стадія e)) з аміної похідної загальної формули (I-c). Діалкільні похідні загальної формули (I-h) можна також отримати з аміних похідних загальної формули (I-c) за допомогою відновного амінування (стадія f)), якщо дві алкільні групи є ідентичними. Сполуки загальної формули (I-w), в якій R⁴ і R⁵ спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, можна також отримати із сполук загальної формули (I-c) (стадія k)) з використанням придатної дигалогенової сполуки у присутності основи. Чисті енантіомери можна отримати за допомогою хіральної ВЕРХ або хірального розділення зі сполук загальної формули (I-c), з яких також можна отримати ацильні та/або алкільні похідні. Якщо сполука загальної формули (I-c) є чистим енантіомером, то отримують хіральну сполуку загальної формули (I-b) для одержання подальших хіральних моноалкільних похідних. У загальних формулах (I-e), (I-f), (I-g) і (I-h) термін «алкіл» відноситься до необов'язково заміщеної C₁₋₄ алкільної групи, як визначено в загальній формулі (I) відносно R⁴ або R⁵, і в загальній формулі (I-g) Су¹ є таким, як визначено в загальній формулі (I).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

- стадії a) і g) хлористий водень в етилацетаті, кімнатна температура, від 1 години до 20 годин;
- стадія b) i) сульфонілхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або ii) сульфонілхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або iii) ацилхлорид, піридин, при кімнатній температурі від 4 годин до 20 годин, або iv) ацилхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або v) ангідрид кислоти, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або vi) кислота, N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотріазол-1-іл)уронію гексафторфосфат, N,N-диметилформамід, N,N-діізопропілетиламін або триетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або vii) кислота, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімиду гідрохлорид, N,N-діізопропілетиламін, N,N-диметилформамід, 1-гідроксибензотріазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадії c), d) і h) алкілгалід, гідрид натрію, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

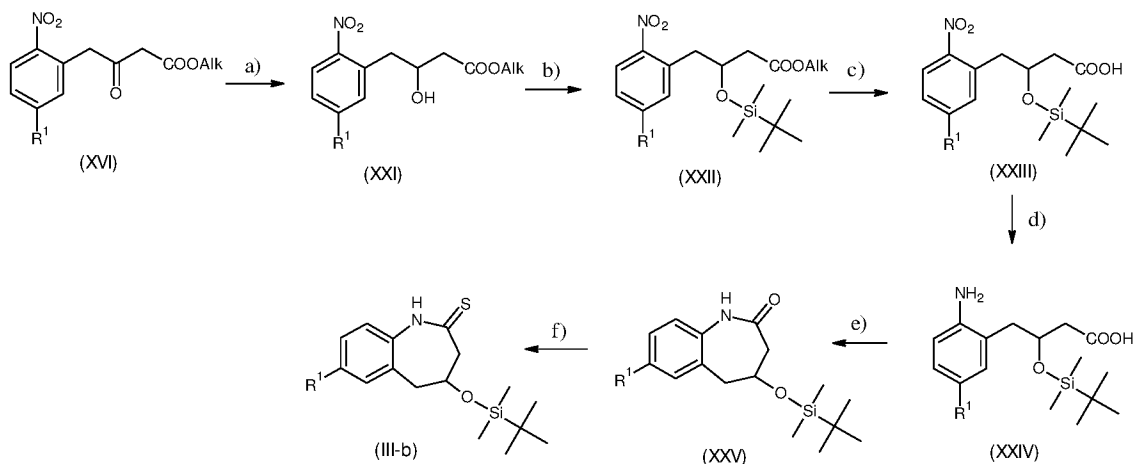
стадія е) альдегід або кетон, 1,2-дихлоретан, оцтова кислота, триацетоксиборогідрид натрію, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

5 стадія f) альдегід або кетон, метанол, оцтова кислота, триацетоксиборогідрид натрію, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія к) дигалогенова похідна, N,N-диметилформамід, карбонат цезію, від 20 °С до 60 °С, від 10 годин до 30 годин.

10 Якщо в сполуці загальної формули (I) R² є атомом водню, R³ є –OSi(CH₃)₂-трет-бутильною групою, то бензазепін-тіонові похідні загальної формули (III) можна отримати з використанням способу Згідно зі Схемою 8:

Схема 8



15

Кетогрупу складного кетоефіру загальної формули (XVI), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C₁₋₄ алкільною групою, відновлюють (стадія а)), а потім гідроксильну групу сполуки загальної формули (XXI, в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C₁₋₄ алкільною групою, захищають силільною захисною групою (стадія b)) з одержанням сполуки загальної формули (XXII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C₁₋₄ алкільною групою. Складноефірну групу останньої сполуки гідролізують (стадія c)), потім нітрогрупу отриманої сполуки загальної формули (XXIII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), відновлюють (стадія d)) з одержанням аміної похідної загальної формули (XXIV), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), яке замикають у кільце з використанням реагенту, здатного формувати амідний зв'язок (стадія e)), з одержанням бензазепіну загальної формули (XXV), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і проводять його реакцію з реагентом Лавессона (стадія f)) з одержанням бензазепін-тіонової похідної загальної формули (III-b), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

30

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) борогідрид натрію, метанол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія b) 1Н-імідазол, трет-бутил-диметилхлорсилан, N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

35

стадія c) гідроксид літію, метанол, вода, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія d) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, толуол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія e) N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлоїд, N,N-діізопропілетиламін, N,N-диметилформамід, 1-гідроксибензотриазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

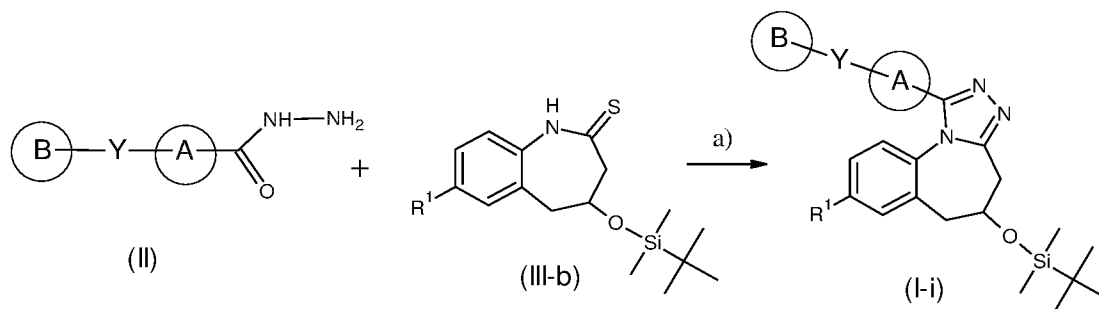
40

стадія f) реагент Лавессона, піридин, 120 °С, від 4 годин до 20 годин.

Сполуку загальної формули (I-i) можна отримати за допомогою проведення реакції сполук загальної формули (III-b) і сполук загальної формули (II) (Схема 9):

Схема 9

45

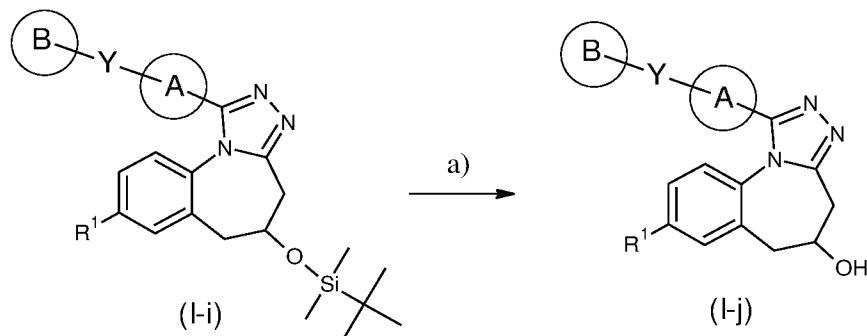


де кільце В, Y, R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y.

Переважним варіантом здійснення є, наприклад, наступний:
стадія а) ксилол при 140 °С протягом від 20 годин до 120 годин.

Силільну захисну групу сполук загальної формули (I-i) видаляють (Схема 10) з одержанням гідроксильних похідних загальної формули (I-j)

Схема 10

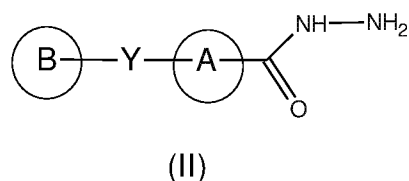


де кільце В, Y, R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y.

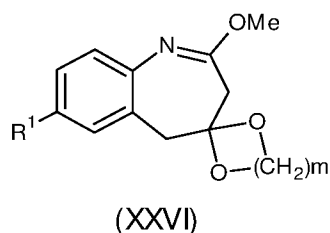
Переважним варіантом здійснення є, наприклад, наступний:

стадія а) тетрабутиламонію фторид, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 3 годин до 10 годин.

Якщо в сполуці формули (I) R² і R³ спільно утворюють -O-(CH₂)_m-O-групу, і кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y, то сполуки загальної формули (I) за даним винаходом отримують за допомогою проведення реакції сполук формули (II)

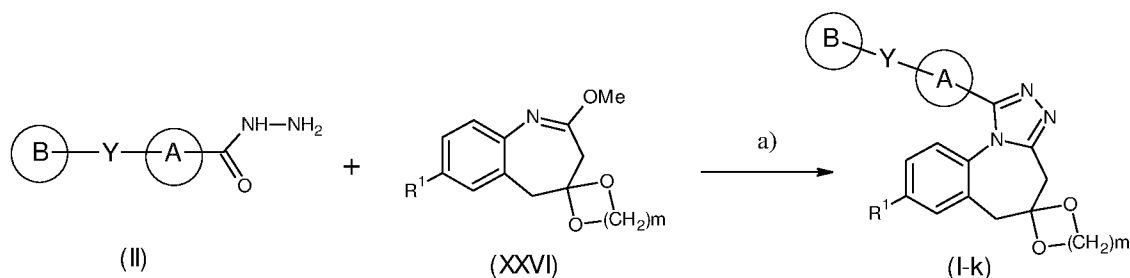


в якій кільце В і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), і кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y, з отриманою in situ сполукою загальної формули (XXVI)



у якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I).
Спосіб детально проілюстрований на Схемі 11:
Схема 11

5

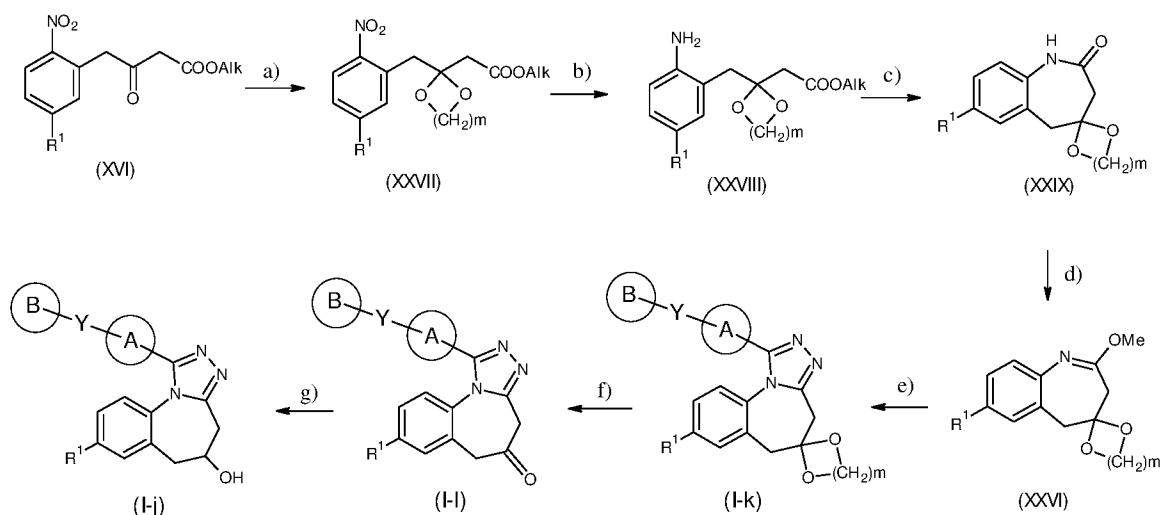


Переважним варіантом здійснення є, наприклад, наступний:
стадія а) дихлорметан, трифтороцтова кислота, триметилоксонію тетрафторборат, 40 °С,
від 20 годин до 40 годин.

10

Метоксибензазепінові похідні загальної формули (XXVI) можна отримати способом,
зображеним на Схемі 12:

Схема 12



15

Кетогрупу складних кетоефіру загальної формули (XVI) захищають придатним α,ω - C_{2-5} діолом (стадія а)) з подальшим відновленням нітрогрупи сполуки загальної формули (XXVII), в якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C_{1-4} алкільною групою, з одержанням сполуки загальної формули (XXVIII) (стадія b)), в якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C_{1-4} алкільною групою; останню сполуку замикають у кільце у присутності придатної основи (стадія c)) з одержанням бензазепіну загальної формули (XXIX), в якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C_{1-4} алкільною групою, з якого за допомогою метилування (стадія d)) отримують метоксибензазепінову похідну формули (XXVI), в якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а Alk є C_{1-4} алкільною групою, і без виділення проводять реакцію останньої сполуки з гіdraзидом кислоти загальної формули (II) (стадія e)), в якій кільце B і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, з одержанням сполуки загальної формули (I-k), в якій кільце B, Y, R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, після видалення кетальної захисної групи (стадія f)) отримують оксосполуку загальної формули (I-l), в якій кільце B, Y, R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y, потім останню сполуку відновлюють (стадія g)) з одержанням гідроксипохідної загальної формули (I-j), в якій кільце B, Y, R^1 і m є такими, як визначено вище

30

35

для загальної формули (I), і кільце А є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце А через азот кільця приєднано до Y.

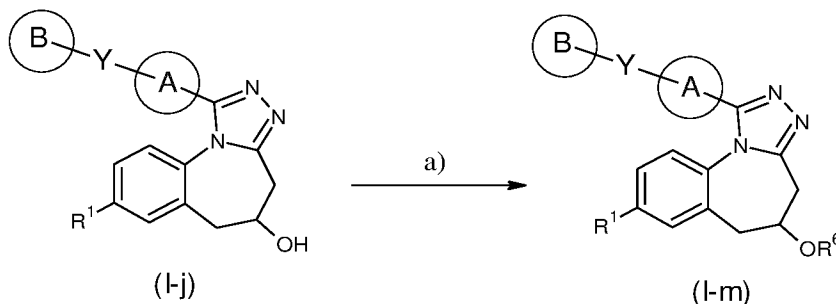
Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

- стадія а) триметилортоформіат, метанол, етиленгліколь, пара-толуолсульфонова кислота, 50 °С, від 50 годин до 100 годин;
стадія б) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, толуол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;
стадія с) тетрагідрофуран, трет-бутоксид калію, кімнатна температура, від 2 годин до 20 годин;
стадія д) дихлорметан, трифтороцтова кислота, триметилексонію тетрафторборат, кімнатна температура, від 20 годин до 25 годин;
стадія е) гідразид кислоти формули (II), дихлорметан, 50 °С, від 6 годин до 20 годин;
стадія ф) метанол, соляна кислота, 70 °С, від 2 годин до 6 годин;
стадія г) метанол, борогідрид натрію, від 0 °С до 25 °С, від 2 годин до 4 годин.

Сполуки формули (I-k) за бажанням можна також перетворити в іншу сполуку загальної формули (I) відомими способами з введенням нових замісників та/або з модифікацією або видаленням існуючих замісників.

Гідроксипохідні загальної формули (I-j), отримані із сполуки загальної формули (I-i) або сполуки загальної формули (I-l), за бажанням також можна перетворити в іншу сполуку загальної формули (I) відомими способами з введенням нових замісників, та/або з модифікацією або видаленням існуючих замісників, та/або з утворенням солі, та/або з вивільненням основи з солей, та/або з одержанням енантіомерів з рацемічних сумішей. Це детально проілюстровано на Схемі 13:

Схема 13

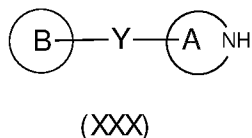


Переважними варіантами стадії а) Схеми 13 є, наприклад, наступні:

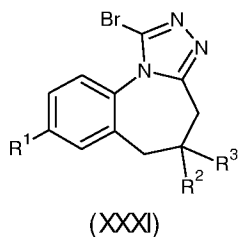
- i) алкілгалід, гідрид натрію, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або
ii) ацилхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або
iii) ацилхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Чисті енантіомери можна отримати за допомогою хіральної ВЕРХ зі сполук загальної формули (I-j), з яких також можна отримати ацильні та/або алкільні похідні.

Якщо в сполуці загальної формули (I) R² є атомом водню, R³ є -NHВос, або R² і R³ спільно утворюють -O-(CH₂)_m-O-групу, і кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а][1]бензазепінового ядра, то сполуку загальної формули (I) за даним винаходом отримують за допомогою проведення реакції сполук загальної формули (XXX)



в якій кільце В і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, і сполук загальної формули (XXXi)

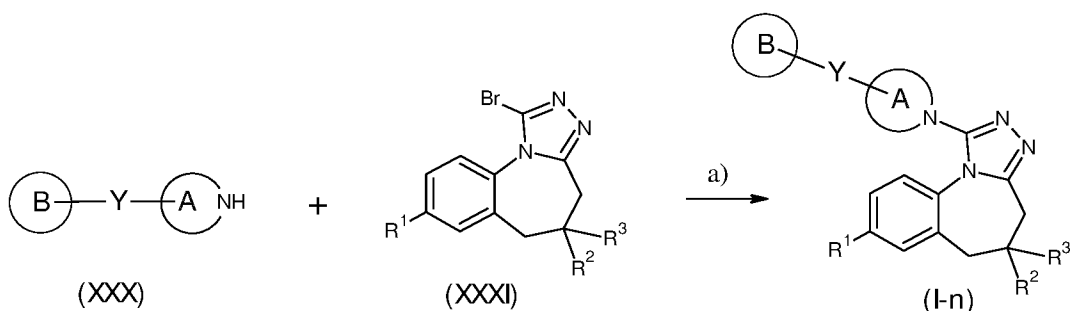


в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), R^2 є атомом водню, R^3 є групою $-NH\text{Boc}$, або R^2 і R^3 спільно утворюють $-O-(CH_2)_m-O$ -групу, і m є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

5

Процедура детально проілюстрована на Схемі 14:

Схема 14



10

Переважним варіантом здійснення стадії а) Схеми 14 є, наприклад, наступний:

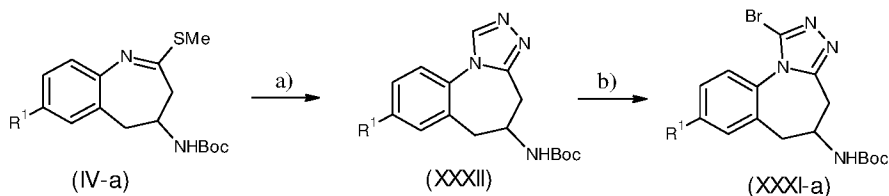
i) розплав (без розчинника) при температурі, що знаходиться в діапазоні від 120 °C до 150 °C, протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 3 годин до 72 годин.

Амінні похідні загальної формули (XXX) є комерційно доступними, або їх можна отримати способами, описаними в Прикладах.

15

Якщо R^2 є атомом водню, R^3 є $-NH\text{Boc}$, то триазоло-бензазепінові похідні загальної формули (XXXI) можна отримати згідно зі способом, показаним на Схемі 15.

Схема 15



20

Сполуки загальної формули (IV-a) реагують з формілгідрaziном (стадія а)), і отриману сполуку загальної формули (XXXII), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), бромують (стадія б)), відповідно, отримують бромпохідну загальної формули (XXXI-a), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

25

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) формілгідразин, 1,4-діоксан, 90 °C, від 3 годин до 10 годин;

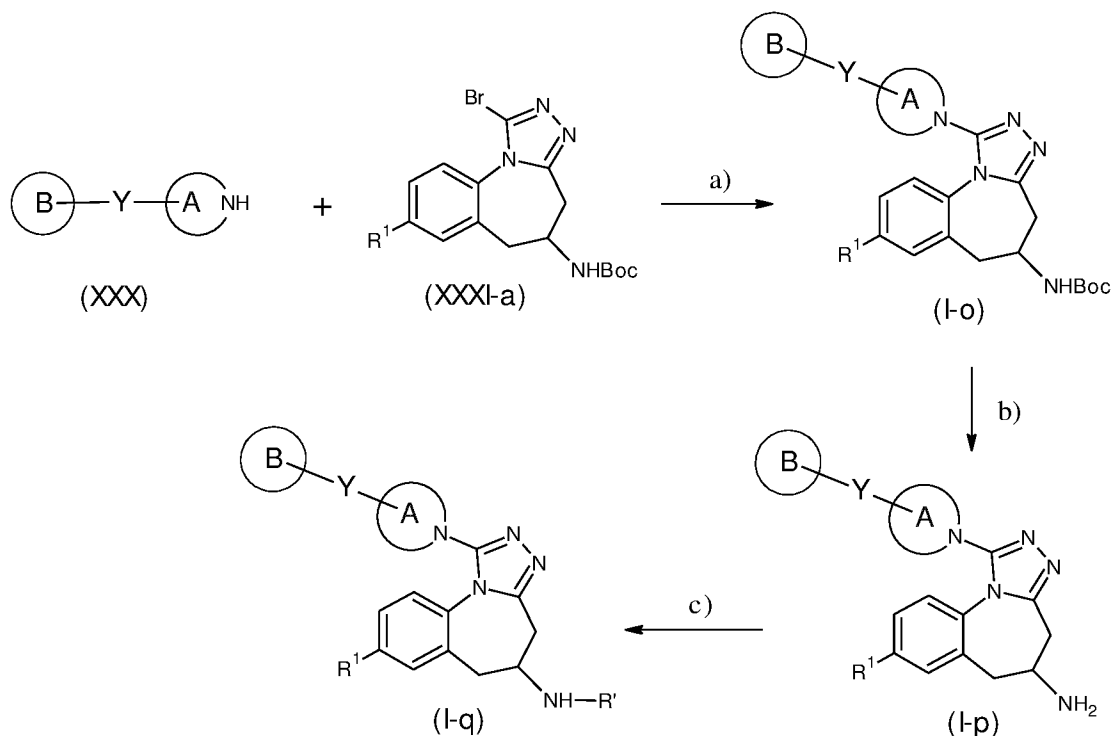
стадія б) N-бромсукцинімід, тетрагідрофуран, 70 °C, від 10 хвилин до 60 хвилин.

Як показано на Схемі 16, проводять реакцію сполук загальної формули (XXXI-a) зі сполукою загальної формули (XXX) (стадія а)), у якій кільце В і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра, видаляють захисну групу з отриманої сполуки загальної формули (I-o) (стадія б)), потім отримані амінні похідні загальної формули (I-p), в якій кільце В, Y і R^1 є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра, можна сульфонувати, ацилувати або алкілувати (стадія с)) з одержанням сполук загальної формули (I-q), в якій кільце В, Y і R^1 є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1

40

атом N або 2 атоми N, причому кільце A через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепінового ядра, і R' є необов'язково заміщеною C₁₋₄ алкільною групою, C(O)R⁷ або S(O₂)R¹⁰, як визначено в описі R⁴ або R⁵ в загальній формулі (I).
Схема 16

5

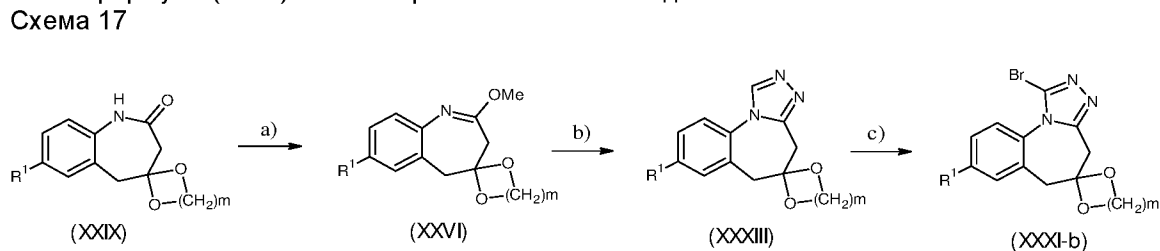


Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

- стадія а) розплав (без розчинника), температура, що знаходиться в діапазоні від 120 °С до 150 °С, від 3 годин до 72 годин;
стадія б) хлористий водень в етилацетаті, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;
стадія с) i) сульфонілхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або ii) сульфонілхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або iii) ацилхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або iv) ацилхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або v) ангідрид кислоти, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або vi) кислота, N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат, N,N-диметилформамід, N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або vii) кислота, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид, N,N-діізопропілетиламін, N,N-диметилформамід, 1-гідроксибензотриазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або viii) алкілгалід, гідрид натрію, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або ix) альдегід або кетон, 1,2-дихлоретан, оцтова кислота, трицетоксиборогідрид натрію, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Якщо R² і R³ спільно утворюють -O-(CH₂)_m-O-групу, то триазоло-бензазепінові похідні загальної формули (XXXI) можна отримати способом згідно зі Схемою 17:

30



Метоксибензазепінова похідна загальної формули (XXVI), отримана *in situ* зі сполуки загальної формули (XXIX), реагує з формілгідразином (стадія а) і b)), і отримані сполуки загальної формули (XXXII), в якій R¹ і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), бромують (стадія с)), при цьому отримують броммісні сполуки загальної формули (XXXI-b), в якій R¹ і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

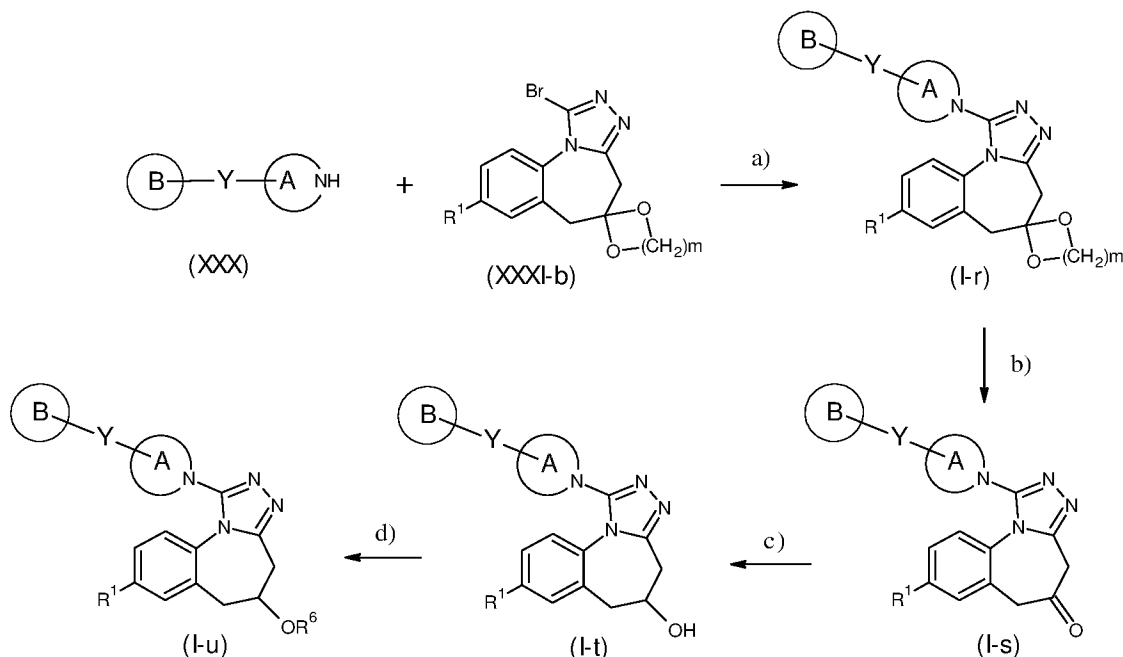
стадія а) дихлорметан, трифтороцтова кислота, триметилоксонію тетрафторборат, кімнатна температура, від 20 годин до 25 годин;

стадія b) формілгідразин, дихлорметан, 40 °С, необов'язкова заміна розчинника на діоксан, 90 °С, від 15 годин до 40 годин;

стадія с) N-бромсукцинімід, тетрагідрофуран, 70 °С, від 10 хвилин до 60 хвилин.

Згідно зі Схемою 18, проводять реакцію сполук загальної формули (XXXI-b) зі сполуками загальної формули (XXX) (стадія а)), у якій кільце В і Y є такими, як визначено вище для загальної формули (I), і кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, захисну групу з отриманих сполук загальної формули (I-r) видаляють (стадія b)) і відновлюють (стадія с)) отримані кетопохідні загальної формули (I-s), в якій кільце В, Y, m і R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), і кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра, з одержанням гідроксипохідних загальної формули (I-t), які можна ацилювати або алкілювати (стадія d)), при цьому отримують сполуки загальної формули (I-u), в якій кільце В, Y, R¹ і R⁶ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), і кільце А є 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, причому кільце А через азот кільця приєднано до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра.

Схема 18



Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) розплав (без розчинника), від 130 °С до 140 °С, від 3 годин до 72 годин;

стадія b) метанол, соляна кислота, 70 °С, від 2 годин до 6 годин;

стадія с) метанол, борогідрид натрію, від 0 °С до 25 °С, від 2 годин до 4 годин;

стадія d) i) ацилхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або

ii) ацилхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або

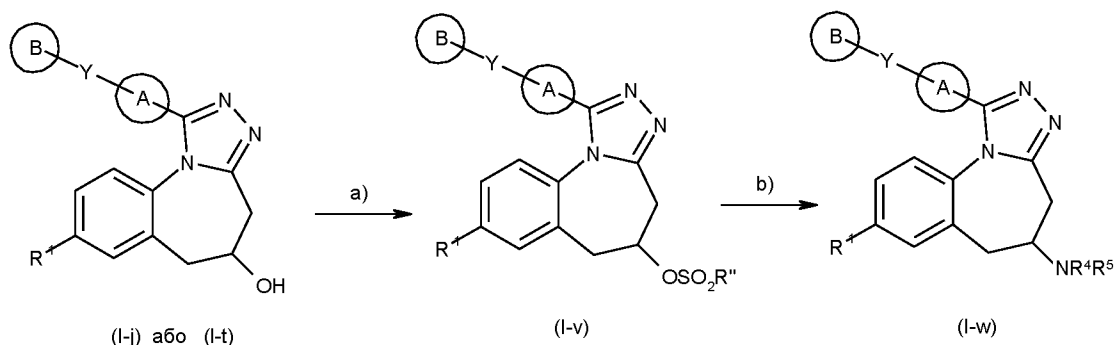
iii) алкілгалід, гідрид натрію, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Гідроксипохідні загальної формули (I-t) за бажанням можна також перетворити в іншу сполуку загальної формули (I) відомими способами з введенням нових замісників, та/або з модифікацією або видаленням існуючих замісників, та/або з утворенням солей, та/або з

вивільненням основи із солей, та/або з одержанням енантіомерів з рацемічних сумішей.

Якщо в сполуці загальної формули (I) R^2 є атомом водню, R^3 є NR^4R^5 , і R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, то сполуки загальної формули (I) за даним винаходом отримують способом згідно зі Схемою 19:

5 Схema 19



у якому сполуки загальної формули (I-j) або (I-t) сульфонують (стадія а)) і проводять реакцію отриманих сполук загальної формули (I-v), в якій кільце B, Y, кільце A і R^1 є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а R'' є метильною, трифторметильною або 4-метилфенільною групою, з аміном формули NHR^4R^5 (стадія б)), в якій R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, з одержанням сполук загальної формули (I-w). Аміни формули NHR^4R^5 є комерційно доступними або можуть бути синтезовані відомими способами.

Переважаючими варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

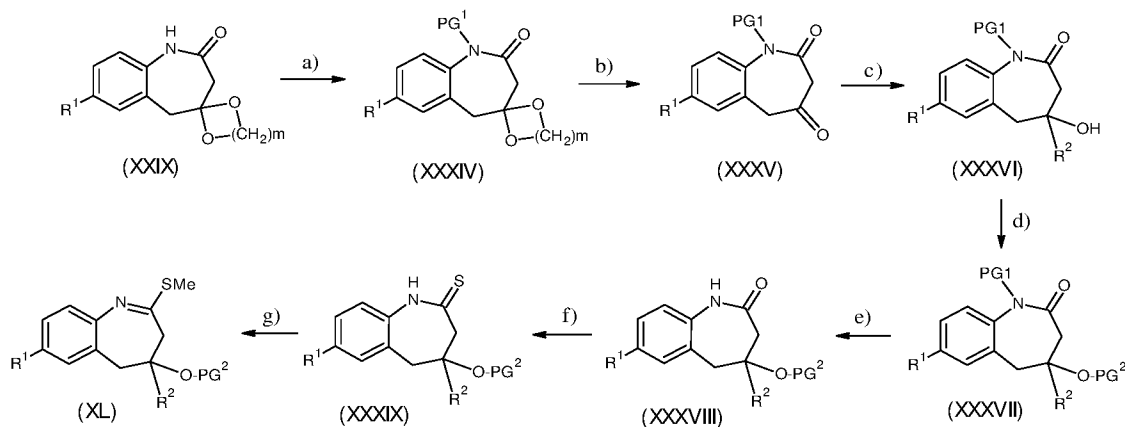
стадія а) i) сульфонілхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин; або

ii) сульфонілхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія б) NHR^4R^5 , N,N-диметилформамід, від 60 °C до 120 °C, від 4 годин до 24 годин.

Якщо в сполуках загальної формули (I) R^2 є C_{1-4} алкільною групою, R^3 є OR^6 групою, то сполуки загальної формули (I) за даним винаходом отримують згідно зі Схемами 20 і 21:

Схema 20



Сполуки загальної формули (XXIX) захищають (стадія а)) з одержанням сполук загальної формули (XXXIV), в якій R^1 і m є такими, як визначено вище для загальної формули (I), а PG^1 є захисною групою [Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193], переважно - 4-метоксибензильною захисною групою, а потім видаляють кеталь придатною кислотою (стадія б)) і отримують оксопхідну загальної формули (XXXV), яка реагує з придатним алкіллітієм або реагентом Грин'єра (стадія с)) з утворенням сполуки загальної формули (XXXVI), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної формули (I), PG^1 є захисною групою, переважно - 4-метоксибензильною захисною групою, а R^2 є C_{1-4} алкільною групою. За допомогою захисту гідроксильної групи сполук загальної формули (XXXVI) (стадія д)) отримують захищені гідроксипхідні загальної формули (XXXVII), в якій R^1 є таким, як визначено вище для загальної

формули (I), PG^1 є захисною групою, переважно - 4-метоксибензильною захисною групою, R^2 є C_{1-4} алкільною групою, а PG^2 є захисною групою [Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2-and 1,3-Diols, pages 17-471], переважно - силільною захисною групою. Після депротекції (стадія е)) сполук загальної формули (XXXVII) з отриманих сполук загальної формули (XXXVIII) отримують бензазепін-тіонові похідні загальної формули (XXXIX) з використанням реагенту Лавессона (стадія ф)), після чого їх метилують (стадія г)) з одержанням сполук загальної формули (XL).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) 4-метоксибензилхлорид, гідрид натрію, N,N-диметилформамід, від 0 °C до 25 °C, від 3 годин до 6 годин;

стадія б) оцтова кислота, рефлюкс, від 6 годин до 20 годин;

стадія с) i) алкіллітій, тетрагідрофуран, (-78) °C, від 1 години до 4 годин, або

ii) $R^2MgCl \cdot LiCl$, тетрагідрофуран, від (-20 °C) до (-15 °C), від 12 годин до 70 годин;

стадія д) 1H-імідазол, силілхлорид, N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія е) i) амоній-церію нітрат, вода, ацетонітрил, від 0 °C до 25 °C, від 6 годин до 18 годин, або

ii) трифтороцтова кислота, дихлорметан, кімнатна температура, від 12 годин до 24 годин, або

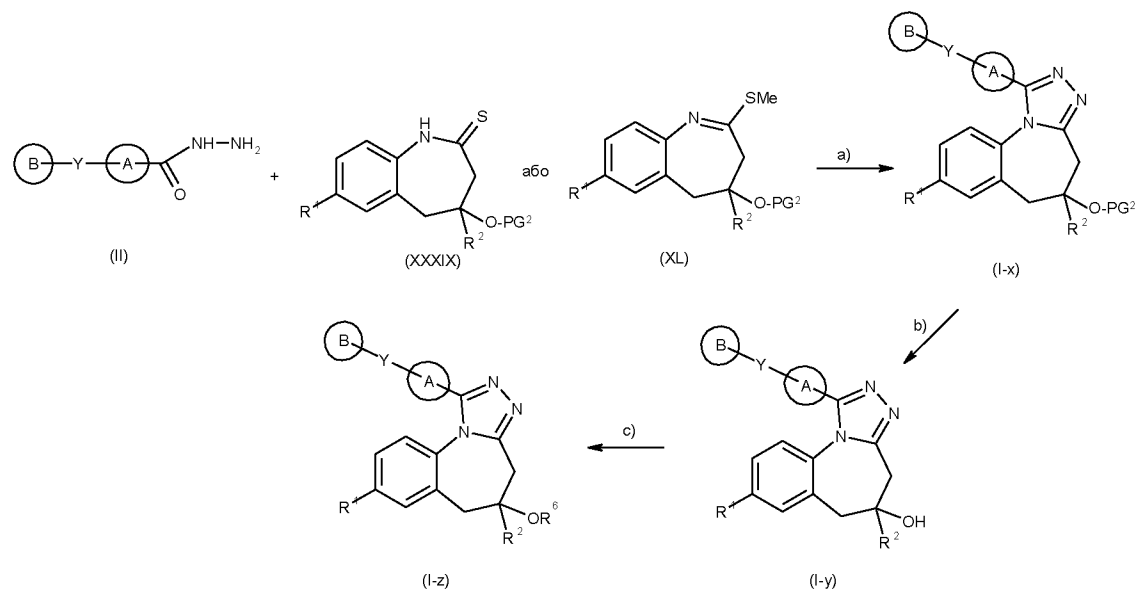
iii) трифторметансульфонова кислота, дихлорметан, кімнатна температура, від 2 годин до 12 годин;

стадія ф) реагент Лавессона, піридин, рефлюкс, від 4 годин до 5 годин;

стадія г) йодометан, карбонат калію, ацетон, кімнатна температура, від 4 годин до 24 годин.

Проводять реакцію сполук загальних формул (XXXIX) або (XL) зі сполуками загальної формули (II) (стадія а) Схеми 21) з одержанням сполук загальної формули (I-x), в якій кільце В, Y, кільце А і R^1 є такими, як визначено вище для загальної формули (I), PG^2 є захисною групою [Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2-and 1,3-Diols, pages 17-471], переважно – силільною захисною групою, а R^2 є C_{1-4} алкільною групою. Захисну групу видаляють (стадія б)) з отриманих сполук загальної формули (I-x) з одержанням сполук загальної формули (I-y).

Схема 21



Гідроксипохідні загальної формули (I-y) за бажанням можна також перетворити в іншу сполуку загальної формули (I) відомими способами з введенням нових замісників, та/або з модифікацією або видаленням існуючих замісників, та/або з утворенням солей, та/або з вивільненням основи з солей, та/або з одержанням енантіомерів з рацемічних сумішей, наприклад – з використанням способів, описаних у стадії с).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

стадія а) i) реакція (II) і (XXXIX) у ксилолі при 140 °C протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 150 годин, або

ii) реакція (II) і (XXXIX) в н-бутанолі при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 20 годин до 50 годин, або

iii) реакція (II) і (XXXIX) в 1,4-діоксані при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

5 iv) реакція (II) і (XL) у ксилолі в присутності каталітичного хлористого водню при 140 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин, або

v) реакція (II) і (XL) в 1,4-діоксані в присутності каталітичного хлористого водню при 110 °С протягом часу, що знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин;

10 стадія b) тетрабутиламонію фторид, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 3 годин до 10 годин;

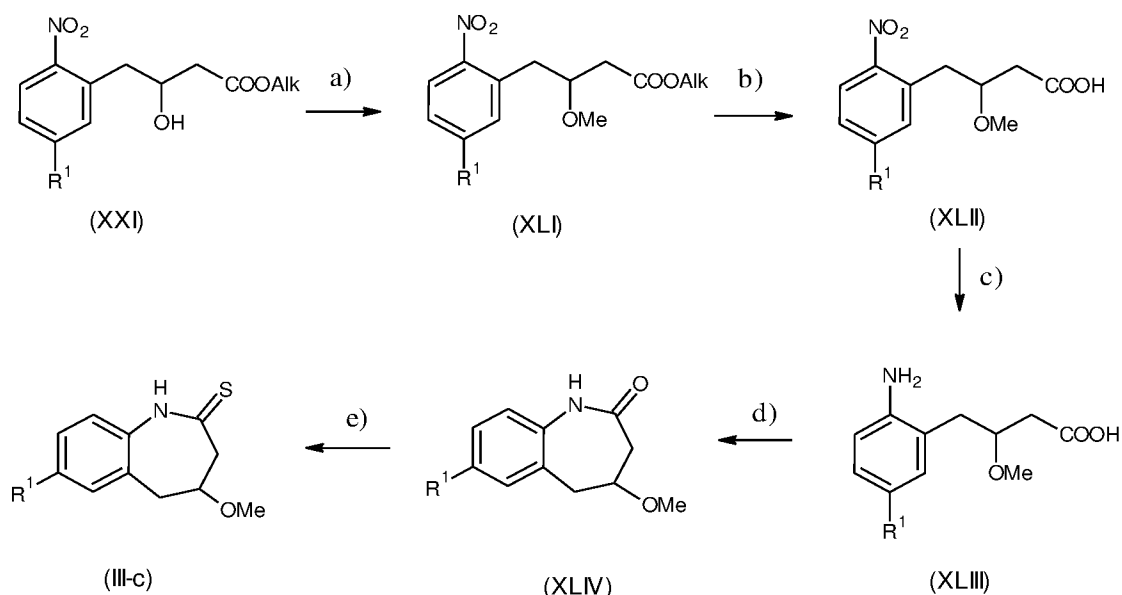
стадія c) i) алкілгалід, гідрид натрію, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або

ii) ацилхлорид, дихлорметан, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин, або

15 iii) ацилхлорид, піридин, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин.

Якщо в сполучі загальної формули (I) R² є атомом водню, R³ є –OCH₃ групою, то бензазепін-тіонові похідні загальної формули (III) можна отримати способом Згідно зі Схемою 22:

Схема 22



Гідроксильну групу сполуки загальної формули (XXI), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C₁₋₄ алкільною групою, метилують (стадія a) з одержанням сполуки загальної формули (XLI), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), і Alk є C₁₋₄ алкільною групою. Складноефірну групу отриманої сполуки гідролізують (стадія b)), потім нітрогрупу отриманої при цьому сполуки загальної формули (XLII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), відновлюють (стадія c)) з одержанням аміної похідної загальної формули (XLIII), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), яке замикають в кільце з використанням реагенту, здатного формувати амідний зв'язок (стадія d)), з одержанням бензазепіну загальної формули (XLIV), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), який реагує з реагентом Лавессона (стадія e)) з одержанням бензазепін-тіонової похідної загальної формули (III-c), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I).

Переважними варіантами здійснення є, наприклад, наступні:

35 стадія a) дихлорметан, 1,8-біс(диметиламіно)нафталін, триметилоксонію тетрафторборат, кімнатна температура, від 20 годин до 25 годин;

стадія b) натрію гідроксид, метанол, вода, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

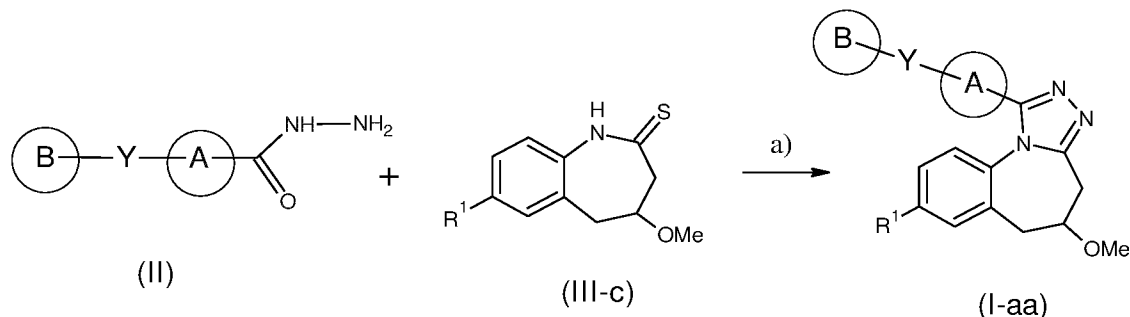
стадія c) гідрогенізація у присутності Pt/C каталізатора, толуол, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

40 стадія d) N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид, N,N-діізопропілетиламін, N,N-диметилформамід, 1-гідроксибензотриазолу гідрат, кімнатна температура, від 4 годин до 20 годин;

стадія е) реагент Лавессона, тетрагідрофуран, кімнатна температура, від 2 годин до 20 годин.

Сполуки загальної формули (I-aa) можна отримати за допомогою проведення реакції сполук загальної формули (III-с) і сполук загальної формули (II) (Схема 23):

5 Схема 23



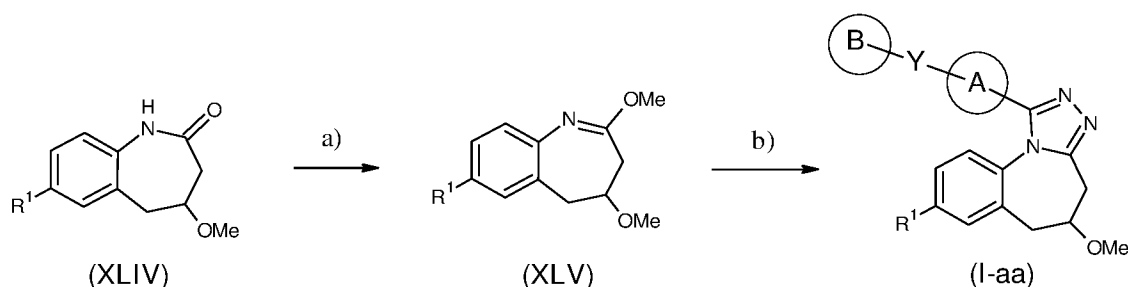
10 в якій кільце B, Y, R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y.

Переважаючим варіантом здійснення є, наприклад, наступний:

стадія а) бутанол при 140 °С, від 20 годин до 120 годин.

15 Сполуку загальної формули (I-aa) можна також синтезувати зі сполуки загальної формули (XLIV) способом, показаним на Схемі 24.

Схема 24



20 Сполуку загальної формули (XLIV) метилують триметилоксонію тетрафторборатом (стадія а)) і проводять реакцію отриманої сполуки загальної формули (XLV) in situ зі сполукою загальної формули (II), в якій кільце B, Y, R¹ є такими, як визначено вище для загальної формули (I), кільце A є циклоалкілом або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N, причому кільце A через азот кільця приєднано до Y (стадія б)) з одержанням сполук загальної формули (I-aa).

Переважаючим варіантом здійснення є, наприклад, наступний:

стадія а) дихлорметан, трифтороцтова кислота, триметилоксонію тетрафторборат, кімнатна температура, від 20 годин до 40 годин;

стадія б) i) сполука формули (II), дихлорметан, 40 °С, від 2 годин до 20 годин;

30 ii) сполука формули (II), ацетонітрил, температура рефлюксу, від 1 години до 10 годин.

«Реагент, здатний формувати амідний зв'язок», використовуваний для одержання сполук загальних формул (XIII), (XXV) і (XLIV), можливо, наприклад, гідроксибензотриазолом (HOBt) і N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімиду хлоридом (EDC) або O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфатом (HBTU). Реакцію переважно проводять у присутності основи – такої як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) – у придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, ацетонітрил, вуглеводні або хлоровані вуглеводні або їх суміші, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 0 °С. Після реакції проводять тонкошарову хроматографію. Необхідний час реакції знаходиться в діапазоні від 4 годин до 20 годин.

40 Реагенти й детальні описи стадій способів, необхідних для проведення вказаних вище реакцій, приведені в Прикладах.

Аспектом даного винаходу є нові проміжні сполуки (інтермедіати), що відображаються загальними формулами (III-a), (III-b), (III-c), (IV-a), (XIII), (XXV), (XXIX) і (XLIV), синтезовані в

способі отримання сполуки загальної формули (I), в якій R¹ є таким, як визначено вище для загальної формули (I), конкретніше -трет-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат (Інтермедіат 3), трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат (Інтермедіат 4), трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат (Інтермедіат 5), трет-бутил-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат (Інтермедіат 32), трет-бутил-(7-бром-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат (Інтермедіат 33), 7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он (Інтермедіат 36), 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он (Інтермедіат 53), 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он (Інтермедіат 62), 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон (Інтермедіат 63), 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он (стадія d) одержання Інтермедіату 103) або 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон (Інтермедіат 103).

Дані про активність всіх сполук загальної формули (I) за даним винаходом визначені *in vitro* та *in vivo* способами, описаними нижче.

Аналіз зв'язування з V1a рецепторами вазопресину людини

Клітини і радіоліганд

Іморталізовану клітинну лінію 1321N1 [Perkin Elmer, ES-361-M400-UA], конститутивно і стабільно експресуючу V1a рецептор вазопресину людини, і вазопресин (8-L-аргінін), мічений тритієм за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5-³H(N)] [Perkin Elmer Life and Analytical Sciences], як радіоліганд використовували для визначення афінності отриманих сполук.

Спосіб

Препарат мембран: препарат мембран іморталізованих 1321N1 клітин, експресуючих поширений вазопресиновий V1a рецептор людини приготували згідно зі способом Джарвіса [Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther 2004, 310:407-16]. Клітини суспендували в препаративному буфері (50 мМ Трис, 1 мМ ЕДТА, 0,1 мМ фенілметилсульфонілфториду (PMSF; від англ.: phenylmethylsulfonyl fluoride)) і гомогенізували скляним товкачиком. Для виділення фракції мембран провели дві послідовні процедури центрифугування (40000 g протягом 20 хвилин при 4 °C), потім мембрани помістили в препаративний буфер під час стадії фінального промивання, який розділили на аліквоти, що зберігалися при -80 °C до моменту виміру.

Вміст білків в отриманій мембрані визначили способом Лоурі з використанням стандартної лінії розведень бичачого сироваткового альбуміну (BSA; від англ.: bovine serum albumin) [Lowry et al., J Biol Chem 1951, 193:265-75].

Аналіз зв'язування з рецептором: В аналізі зв'язування з рецептором речовини з невідомою афінністю використовували мінімум в 8 різних концентраціях з 3 паралельними пробами при кожній концентрації. Для визначення підсумкового значення афінності враховували результати щонайменше двох незалежних експериментів. Аналізована суміш містила інкубаційний буфер (50 мМ Трис-HCL, pH 7,4+3 % BSA), препарат мембран 1321N1 клітин, експресуючих V1a рецептор вазопресину людини (167 мкг/мл) і вазопресин (8-L-аргінін), тритований за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5-³H(N)] як радіоліганд (1 нМ).

Значення неспецифічного зв'язування визначили в присутності 1,2x10⁻⁶ М не міченого (Arg⁸)-вазопресину. Проби із загальним об'ємом рівним 0,33 мл інкубували протягом 60 хвилин при 27 °C. Мембранозв'язані й вільні ліганди розділили за допомогою фільтрації через просочений 0,5 % поліетиленіміном UniFilter® GF/B™. Після просушування фільтрувальних пластин до проб додали 40 мкл сцинтиляційного коктейля Microscint-20 (Packard). На закінчення виміряли радіоактивність з використанням лічильника для мікропланшетів MicroBeta² (Perkin Elmer).

Дані за IC₅₀ (тобто концентрації невідомої речовини, яка витісняє 50 % специфічно зв'язаного радіоліганду) розраховували за кривою «концентрація-витіснення» з використанням математичного методу апроксимації сигмовидною функцією $v = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ і програмного забезпечення Origin 7.5 [OriginLab Corporation, Northampton, USA]. Під час апроксимації асимптоти не фіксували. Значення K_i (константи інгібування) отримували з використанням рівняння Ченга-Прусса $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$, в якому [L] є концентрацією радіоліганду, використаною в експерименті, а [K_D] є афінністю радіоактивно міченого ліганду до даного рецептора. K_D визначили заздалегідь з використанням кривої Скетчарда.

Функціональний аналіз для випробування сполук на лінії клітин, експресуючих V1a рецептор вазопресину людини

Клітини

Іморталізовану клітинну лінію 1321N1 [Perkin Elmer, ES-361-M400-UA], конститутивно й стабільно експресуючу V1a рецептор вазопресину людини, використовували для кількісної оцінки отриманих сполук. Використовували стандартний сигнальний шлях через вторинні

месенджери досліджуваного рецептора, зв'язаного з G-білком (GPCR; від англ.: G-protein-coupled receptors), - ендогенну G_q -спряжену систему.

Спосіб

5 Сполуки кількісно оцінювали на 96-лункових планшетах з використанням 30000 клітин/планшет. Склад буфера для вимірів був наступним (концентрації виражені в мМ): 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 2 MgCl₂, 10 глюкози, 10 HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазин-етансульфонової кислоти), 2 пробенециду, pH=7,4. Як флуоресцентний барвник використовували набір FLIPR Calcium 5 (Molecular Devices), перед заповненням лунок барвником середовище не видаляли, і клітини не відмивали ні до забарвлення, ні після.

10 Інкубацію проводили при кімнатній температурі, кінцева концентрація DMSO дорівнювала 1 %. Матеріали, що підлягають виміру, піддавали попередній обробці протягом 15-20 хвилин, виміри проводили на щонайменше двох паралельних пробах кожної сполуки в кожній концентрації.

Флуоресцентний сигнал використовували для визначення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺, зчитуючим пристроєм був FlexStation II96. Цитоплазматичні концентрації Ca²⁺ вимірювали за допомогою флуориметрії з використанням зчитуючого пристрою для планшетів FlexStation II96 (довжина хвилі збудження: 485 нм, довжина хвилі випускання: 525 нм). Флуоресцентний сигнал реєстрували через кожні 1,4 секунди протягом 1 хвилини. Використовували наступні еталонні сполуки: (Arg⁸)-вазопресин як агоніст в концентрації EC₈₀, визначеній для кожного планшета, і релковалтан як антагоніст в концентрації рівній 1 мкМ. Визначали % інгібування при кожній концентрації і значення IC₅₀ для сполук, в яких також була визначена лінія концентрації.

20 На кожному планшеті зареєстрували загальну криву «концентрація AVP-ефект». Ефект сполук виражали у відсотках відносного інгібування в порівнянні з контрольним ефектом. Для графічного представлення даних застосували нелінійні чотирьохпараметричні наближення з використанням програмного забезпечення SoftMaxPro згідно з наступною формулою: $y = A - D / (1 + (x/C)^B) + D$, де: A=0 і B=100 - нижня/верхня фіксовані асимптоти, y = відсоток інгібування, x = логарфим концентрацій дослідженої сполуки, B = крутість кривої, і C=IC₅₀ (концентрація, що відноситься до 50 %-вого інгібування контрольного ефекту). Середні значення IC₅₀ розраховували щонайменше за трьома незалежними вимірами у всіх випадках.

Таблиця 1

Ефективність сполук за даним винаходом, виміряна в аналізі зв'язування з V1a рецептором вазопресину людини і у функціональному аналізі

№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a
1	6	95	21	0,7	4
2	7	170	22	0,5	2,8
3	2,1	16	23	1	6,4
4	70	825	24	1	7
5	3,8	17	25	2,3	23
6	2	9	26	0,7	4,5
7	2,1	20	27	1,1	7
8	1,3	6,8	28	0,7	5,4
9	0,8	3	29	0,6	5,4
10	1,8	12	30	1,4	15
11	32	480	31	17	260
12	0,8	9	32	6	85
13	5	45	33	111	480
14	1,1	10	34	52	700
15	0,4	3,7	35	9,7	160
16	3	10	36	36	610
17	2,1	35	37	7	100
18	0,5	1,6	38	2	30
19	0,4	1,8	39	1,4	8,3
20	0,7	1	40	0,9	8,4
41	600	Не визначено	71	14	22

Таблиця 1

Ефективність сполук за даним винаходом, виміряна в аналізі зв'язування з V1a рецептором вазопресину людини і у функціональному аналізі

№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a
42	42 % при 1 мкМ	Не визначено	72	7,5	21
43	88	210	73	1,6	3,3
44	26	480	74	4	2,6
45	38	870	75	3,7	10,4
46	23	410	76	1,1	2,2
47	0,8	2,3	77	1,9	18
48	18	340	78	1,7	12
49	7,5	140	79	71	1855
50	2,7	20	80	58	520
51	7,6	55	81	0,2	1,4
52	11	60	82	29	445
53	0,3	0,9	83	4,4	44
54	0,6	1,2	84	11,4	72
55	0,3	1,1	85	0,4	1,8
56	0,3	1,2	86	2,2	12
57	0,3	1,8	87	2,5	57
58	0,3	1,4	88	0,3	0,9
59	0,8	2,5	89	0,4	1,9
60	2,0	45	90	10,2	152
61	0,4	2,5	91	9,1	45
62	0,2	1,1	92	1,9	16
63	0,3	1,4	93	3,2	16
64	0,5	1,1	94	2,0	23
65	0,5	1,0	95	547	22 % при 1 мкМ
66	0,8	2,2	96	0,2	0,8
67	0,6	2,3	97	122	34 % при 1 мкМ
68	9,4	33	98	2,1	39
69	10	139	99	0,3	2,5
70	0,4	1,2	100	0,2	1,5
101	0,2	1,3	131	0,3	0,7
102	5,9	23	132	0,3	2,5
103	0,2	0,7	133	0,4	6,5
104	0,2	0,6	134	0,2	1,5
105	0,3	1,4	135	2,9	54
106	0,1	1,8	136	0,2	1,6
107	1,0	12	137	0,7	9,2
108	0,2	4,9	138	0,2	5
109	0,4	2,7	139	9,3	130
110	2,1	8,3	140	2,4	57
111	0,3	2,4	141	0,7	8,9
112	45,4	213	142	14,3	225
113	21	305	143	5,0	156
114	26,5	205	144	34	168
115	0,5	0,8	145	12,7	47
116	0,7	2,1	146	3,2	78
117	0,9	4,3	147	1,0	9,4
118	66	251	148	1,2	26
119	27	111	149	0,8	15
120	52	465	150	5,6	94

Таблиця 1

Ефективність сполук за даним винаходом, виміряна в аналізі зв'язування з V1a рецептором вазопресину людини і у функціональному аналізі

№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a
121	79	442	151	30	209
122	3	14	152	67	737
123	2,1	6,3	153	20,5	307
124	1,7	5,1	154	0,8	21
125	0,8	2,3	155	0,04	0,7
126	0,6	1,8	156	0,5	9,5
127	2,8	17	157	0,1	0,5
128	2	14	158	62	1510
129	0,5	20	159	8	216
130	2,4	6,1	160	0,4	4,9
161	1,8	34	191	0,3	2,9
162	0,5	2,9	192	0,8	6,3
163	1,0	6,2	193	0,1	0,9
164	0,3	0,9	194	1,1	22
165	1,5	21	195	0,3	1,6
166	6,2	169	196	0,5	2,7
167	0,4	2,6	197	0,3	4,1
168	0,4	0,8	198	0,2	0,9
169	0,9	2,3	199	2,2	23
170	15,3	38	200	114	1187
171	0,6	1,2	201	3,9	19
172	0,7	5,6	202	0,4	1,0
173	1,6	11	203	10,1	210
174	0,7	3	204	0,2	2,7
175	50,5	323	205	0,2	2,7
176	0,4	1,1	206	0,2	0,9
177	0,3	0,9	207	0,3	4,2
178	3,9	19	208	0,1	2,2
179	0,2	1,4	209	0,2	1,6
180	1,1	4,1	210	56	292
181	0,5	1,8	211	0,7	1,3
182	19	416	212	2,8	34
183	102	2120	213	0,6	5,5
184	0,6	25	214	66	672
185	4,1	19	215	0,2	3,7
186	0,4	1,2	216	0,7	1,5
187	86	4750	217	0,3	1,4
188	0,5	5,3	218	97	1253
189	10	229	219	0,2	22
190	5,3	105	220	0,4	2,6
221	0,9	9,8	238	0,7	8,2
222	5,8	40	239	1,2	5,6
223	1,6	8,1	240	0,5	3,1
224	0,7	3,6	241	0,4	2,6
225	48	854	242	0,5	1,8
226	0,5	4,2	243	0,4	2,8
227	1,0	51	244	25	263
228	0,8	6,1	245	7	130
229	0,4	2,1	246	0,5	3,4

Таблиця 1

Ефективність сполук за даним винаходом, виміряна в аналізі зв'язування з V1a рецептором вазопресину людини і у функціональному аналізі

№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	№ прикладу	K _i (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a	IC ₅₀ (нМ) для лінії клітин, експресуючої hV1a
230	0,7	12	247	5	30
231	1,1	5,9	248	2,3	22
232	1,3	9,2	249	0,8	7
233	6,9	53	250	2,9	27
234	3,8	57	251	18,5	152
235	0,3	22	252	0,7	8,2
236	0,9	4,2	253	5	66
237	0,2	1,5			

Аналіз зв'язування з V1a рецепторами вазопресину миші

Клітини і радіоліганд

- 5 Іморталізовану клітинну лінію 1321N1 (клон B9/1321N1), конститутивно й стабільно експресуючу V1a рецептор вазопресину миші, і вазопресин (8-L-аргінін), мічений тритієм за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5-³H(N)] [Perkin Elmer Life and Analytical Sciences], як радіоліганд використовували для визначення афінності отриманих сполук.

Спосіб

- 10 Препарат мембран: препарат мембран іморталізованих 1321N1 клітин, експресуючих поширений вазопресиновий V1a рецептор миші приготували згідно зі способом Джарвіса [Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther 2004, 310:407-16]. Клітини суспендували в препаративному буфері (50 мМ Трис, 1 мМ ЕДТА, 0,1 мМ PMSF і гомогенізували скляним товкачиком. Для виділення фракції мембран провели дві послідовні процедури центрифугування (40000 g протягом 20 хвилин при 4 °C), потім мембрани помістили в препаративний буфер під час стадії фінального промивання, який розділили на аліквоти, що зберігалися при -80 °C до моменту виміру.

- 15 Вміст білків в отриманій мембрані визначили способом Лоурі з використанням стандартної лінії розведень бичачого сироваткового альбуміну (BSA) [Lowry et al., J Biol Chem 1951, 193:265-75].

- 20 Аналіз зв'язування з рецептором: В аналізі зв'язування з рецептором речовини з невідомою афінністю використовували мінімум в 8 різних концентраціях з 3 паралельними пробами при кожній концентрації. Для визначення підсумкового значення афінності враховували результати щонайменше двох незалежних експериментів. Аналізована суміш містила інкубаційний буфер (50 мМ Трис-HCL, pH 7,4+3 % BSA), препарат мембран 1321N1 клітин, експресуючих V1a рецептор вазопресину миші (152 мкг/мл) і вазопресин (8-L-аргінін), тритований за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5-³H(N)] як радіоліганд (концентрація приблизно 30-50 % від K_D).

- 30 Значення неспецифічного зв'язування визначили в присутності 1,2x10⁻⁶ М не міченого (Arg⁸)-вазопресину. Проби із загальним об'ємом рівним 0,33 мл інкубували протягом 60 хвилин при 27 °C. Мембранозв'язані й вільні ліганди розділили за допомогою фільтрації через просочений 0,5 % поліетиленіміном UniFilter® GF/B™. Після просушування фільтрувальних пластин до проб додали 40 мкл сцинтиляційного коктейля Microscint-20 (Packard). На закінчення виміряли радіоактивність з використанням лічильника для мікропланшетів MicroBeta² (Perkin Elmer).

- 35 Здатність речовини витіснити радіоліганд визначали в щонайменше двох експериментах. Специфічне зв'язування радіоліганду можна визначити як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням у присутності насичувальної кількості неміченого ліганду або різних концентрацій досліджуваної речовини. Результати виражають як відсоток інгібування специфічного зв'язування, досягнутий у присутності досліджуваної речовини.

- 40 Дані за IC₅₀ (тобто концентрації невідомої речовини, яка витісняє 50 % специфічно зв'язаного радіоліганду) розраховували за кривою «концентрація-витіснення» з використанням математичного методу апроксимації сигмовидною функцією $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ і програмного забезпечення Origin 7.5 [OriginLab Corporation, Northampton, USA]. Під час апроксимації асимптоти не фіксували. Значення K_i (константи інгібування) отримували з використанням рівняння Ченга-Прусса $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$, в якому [L] є концентрацією

радіоліганду, використаною в експерименті, а $[K_D]$ є афінністю радіоактивно міченого ліганду до даного рецептора. K_D визначили заздалегідь з використанням кривої Скетчарда.

Таблиця 2

Афінність зв'язування деяких сполук за даним винаходом,
виміряна в аналізі зв'язування з V1a рецепторами вазопресину миші

№ прикладу	K_i (нМ) для лінії клітин, експресуючої mV1a
8	161
9	31
24	25
25	353
26	15
53	1,1
54	43
55	21
57	12
62	0,6
63	13

5 Аналіз зв'язування з рецептором V2 вазопресину людини Клітини і радіоліганд

Іморталізовану клітинну лінію 1321N1 [(Perkin Elmer, ES-363-M400UA) (№ партії: 1765208)], стабільно і конститутивно експресуючу V2 рецептор вазопресину людини, мембрану клітин CHO-K1, експресуючу V2 рецептор вазопресину людини [Perkin Elmer, 6110541400UA], і вазопресин (8-L-аргінін), мічений тритієм за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5- $^3H(N)$] [Perkin Elmer Life and Analytical Sciences], як радіоліганд використовували для визначення афінності отриманих сполук.

Спосіб

Аналіз зв'язування з рецептором: В аналізі зв'язування з рецептором речовини з невідомою афінністю використовували мінімум в 8 різних концентраціях з 3 паралельними пробами при кожній концентрації. Для визначення підсумкового значення афінності враховували результати щонайменше двох незалежних експериментів. Аналізована суміш містила інкубаційний буфер (50 мМ Трис-HCL, pH 7,4+3 % BSA), препарат мембран 1321N1 клітин, експресуючих V2 рецептор вазопресину людини (1,82 мкг/мл) і вазопресин (8-L-аргінін), тритований за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5- $^3H(N)$] як радіоліганд (у концентрації приблизно рівній K_D).

Значення неспецифічного зв'язування визначили в присутності $1,2 \times 10^{-6}$ М не міченого (Arg^8)-вазопресину. Проби із загальним об'ємом рівним 0,55 мл інкубували протягом 90 хвилин при 27 °С. Мембранозв'язані й вільні ліганди розділили за допомогою фільтрації через просочений 0,5 % поліетиленіміном UniFilter® GF/B™. Після просушування фільтрувальних пластин до проб додали 40 мкл сцинтиляційного коктейля Microscint-20 (Packard). На закінчення виміряли радіоактивність з використанням лічильника для мікропланшетів MicroBeta² (Perkin Elmer).

Здатність речовини витіснити радіоліганд визначали в щонайменше двох експериментах. Специфічне зв'язування радіоліганду можна визначити як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням у присутності насичувальної кількості неміченого ліганду або різних концентрацій досліджуваної речовини. Результати виражають як відсоток інгібування специфічного зв'язування, досягнутий у присутності досліджуваної речовини.

Дані за IC_{50} (тобто концентрації невідомої речовини, яка витісняє 50 % специфічно зв'язаного радіоліганду) розраховували за кривою «концентрація-витіснення» з використанням математичного методу апроксимації сигмовидною функцією $y=(A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$ і програмного забезпечення Origin 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Під час апроксимації асимптоти не фіксували. Значення K_i (константи інгібування) отримували з використанням рівняння Ченга-Прусса $K_i=IC_{50}/[1+(L/K_D)]$, в якому $[L]$ є концентрацією радіоліганду, використаною в експерименті, а $[K_D]$ є афінністю радіоактивно міченого ліганду до даного рецептора. K_D визначили заздалегідь з використанням кривої Скетчарда.

Таблиця 3

Афінність зв'язування деяких сполук за даним винаходом, виміряна в аналізі зв'язування з V2 рецепторами вазопресину людини, експресованими клітинами лінії 1321N1

№ прикладу	Ki або % інгібування при концентрації 1 мкМ для лінії клітин 1321N1, експресуючої hV2
1	4 %
6	3 %
8	3050 нМ
9	1190 нМ
18	255 нМ
19	610 нМ
20	365 нМ
21	35 %
24	2190 нМ
25	6 %
26	36 %
47	366 нМ
53	40 нМ
54	662 нМ
55	469 нМ
57	446 нМ
62	53 нМ
63	575 нМ

Спосіб

Аналізи зв'язування з рецептором виконали з використанням щонайменше 8 концентрацій з двома, а частіше трьома, паралельними пробами при кожній концентрації в щонайменше двох незалежних експериментах з використанням інкубаційного буфера (50 мМ Трис-НСІ, 5 мМ MgCl₂, рН 7,4±0,1 % BSA), препарат мембран клітин CHO-K1 [Perkin Elmer, 6110541400UA], експресуючих V2 рецептор вазопресину людини (7 мкг/мл) і вазопресин (8-L-аргінін), тритований за фенілаланіновим залишком [фенілаланіл-3,4,5-3H(N)] як радіоліганд (у концентрації приблизно рівній K_D).

Значення неспецифічного зв'язування визначили в присутності 1,2x10⁻⁶ М не міченого (Arg⁸)-вазопресину. Проби із загальним об'ємом рівним 0,55 мл інкубували протягом 90 хвилин при 27 °С. Мембранозв'язані й вільні ліганди розділили за допомогою фільтрації через просочений 0,5 % поліетиленіміном UniFilter® GF/B™. Фільтрувальні пластини три рази промили 0,5 мл промивального буфера (50 мМ Трис-НСІ, рН 7,4), що мав температуру танення льоду. Після просушування фільтрувальних пластин у кожну лунку додали 40 мкл сцинтиляційного коктейля Microscint-20 (Packard). На закінчення виміряли радіоактивність з використанням рідинного аналізатора сцинтиляції Tri-Carb 2900TR (Perkin Elmer).

Здатність речовини витіснити радіоліганд визначали в щонайменше двох експериментах. Специфічне зв'язування радіоліганду можна визначити як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням у присутності насичувальної кількості неміченого ліганду або різних концентрацій досліджуваної речовини. Результати виражають як відсоток інгібування специфічного зв'язування, досягнутий у присутності досліджуваної речовини.

Дані за IC₅₀ (тобто концентрації невідомої речовини, яка витісняє 50 % специфічно зв'язаного радіоліганду) розраховували за кривою «концентрація-витіснення» з використанням математичного методу апроксимації сигмовидною функцією $y = (A1 - A2) / (1 + (x/x_0)^p) + A2$ і програмного забезпечення Origin 7.5 [OriginLab Corporation, Northampton, USA]. Під час апроксимації асимптоти не фіксували. Значення K_i (константи інгібування) отримували з використанням рівняння Ченга-Прусса $K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)]$, в якому [L] є концентрацією радіоліганду, використаною в експерименті, а [K_D] є афінністю радіоактивно міченого ліганду до даного рецептора. K_D визначили заздалегідь з використанням кривої Скетчарда.

Дані за афінністю (K_i), виміряні на клітинах лінії 1321N1, експресуючих V2 рецептор вазопресину людини, дуже близько корелюють з результатами за K_i, отриманими з використанням лінії клітин CHO-K1, експресуючих V2 рецептор вазопресину людини.

Функціональне випробування in vivo V1a рецепторів

Тварини

Використовували самців мишей (NMRI, ToxiCoop) масою від 18 г до 40 г. Тварин брали в експеримент щонайменше через 4 дні після народження, під час вмісту й виміру їх годували та поїли *ad libitum*. Експерименти були схвалені місцевим Комітетом по захисту тварин і проводилися відповідно до Європейських директив по захисту тварин [Директива ЄС 2010/63/EU].

Спосіб

Поведінку тварин кількісно оцінювали з використанням автоматизованої системи аналізу поведінки (LABORAS™). Датчики, розташовані під платформами, виявляли механічну вібрацію, викликану рухом тварини, і перетворювали її в електричний сигнал [Quinn et al., J Neurosci Methods 2003, 130:83-92]. Після аналізу сигналів система аналізує час, проведений з наступними поведінковими параметрами: рух, нерухомість, лазіння, догляд за шерстю (грумінг). Алгоритм грумінга, за визначенням, може служити мірою поведінкової реакції почухування. Під час експерименту мишам заздалегідь вводили досліджувану речовину або носій і після періоду попередньої дії вводили сполуку, що викликає почухування (підшкірно 0,3 мг/кг окситоцину), після чого тварин поодиночі поміщали у вимірювальні клітки. За їх поведінкою спостерігали протягом 1 години. Для того, щоб понизити дослідницьку активність, виміри проводили після адаптації тварин у клітці протягом 1 години. Поведінкові параметри порівнювали з паралельно виміряними параметрами контрольних тварин.

Поведінковий інгібуючий ефект речовин розраховували з використанням середніх значень паралельно досліджених груп тварин, що отримували носій, і представляли у вигляді відсотка інгібування: за 0 % брали середнє значення поведінки почухування тварин, що заздалегідь отримували носій (і фізіологічний розчин підшкірно після попередньої обробки носієм), тоді як за 100 % брали середнє значення почухувань тварин, що заздалегідь отримували носій, які отримали підшкірну ін'єкцію окситоцину. Для статистичного аналізу використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з апостеріорним тестом Тьюкі.

Несподівано було виявлено, що деякі сполуки за даним винаходом надавали значиму дію на V1a рецептори миші у функціональному тесті *in vivo*.

Таблиця 4

Ефективність деяких сполук за даним винаходом у функціональному тесті *in vivo* відносно V1a рецепторів миші: інгібування індукованої окситоцином поведінкової реакції почухування після попереднього перорального введення мишам 10 мг/кг сполуки

№ прикладу	Інгібування (%)	№ прикладу	Інгібування (%)
8	64	63	49
9	106*	66	76
12	34	74	30
23	75	88	79
24	94*	89	50
25	42*	96	49
26	71	99	60
29	89	100	96
53	118	101	105
54	70	103	71
55	91	104	67
56	92	126	43
57	84	157	108
58	96	198	41
60	40	204	65
61	41	205	66
62	99		

* Після внутрішньоочеревинного введення

Модель розладу аутистичного спектру (ASD) у щурів, викликаного пренатальним введенням вальпроату

Модель з пренатальним введенням вальпроату має відмінну конструктивну й зовнішню валідність, тому вона є загальноприйнятою моделлю ASD на тваринах [Christensen et al, JAMA 2013, 309:1696-1703; Rouillet et al, Neurotoxicol Teratol. 2013, 36:45-56]. У цій моделі одночасно заплідненим самкам щурів Вістар (Harlan, UK) вводили одну дозу вальпроєвої кислоти (VPA; від

англ.: valproic acid; внутрішньочеревно, 600 мг/кг) через 12,5 днів вагітності. Після народження й відокремлення від матерів досліджуваних дитинчат-самців містили в стандартних лабораторних умовах до завершення досліджень. По чотири тварини містили спільно в стандартних клітках при зовнішній температурі, що знаходилася в діапазоні від 22 °C до 24 °C, і при світловому режимі «світло-темрява», що складав 12:12 годин (з 07.30 ранку до 07.30 вечора). Їжа й вода були доступні ad libitum (необмежено). Після введення досліджуваної речовини один раз на день протягом 7 днів і попереднього введення в день виміру поведінку щурів оцінювали в тесті на соціальні переваги на 59-й або 60-й день після народження. Тест на соціальні переваги є загальноприйнятим способом тестування для визначення аутистичної поведінки гризунів [Nadler et al, Genes Brain Behav 2004, 3:303-314; Bambini-Junior et al, Brain Res 2011, 1408:8-16]. Тест складається з двох парадигм, першою є тест на соціальне наближення-уникнення. В цій парадигмі соціальну поведінку експериментальних тварин можна визначити з використанням спеціальної трикамерної установки. В цій установці можна досліджувати й порівнювати контактну поведінку по відношенню до тварини того ж виду і до окремої порожньої зони, оточеної перфорованою стінкою. Щури, пренатально оброблені вальпроатом, проявляють аутистичну поведінку й витрачають значно менше часу на реакцію пошуку родича, ніж щури, оброблені носієм in utero (внутрішньоматково). Через день - на 60-й день після народження - щурів тестували згідно з парадигмою соціальної пам'яті й пізнання. При цьому можна кількісно оцінити контактну поведінку по відношенню до нової, раніше незнайомої тварини того ж виду в порівнянні з твариною-родичем.

У парадигмі соціального наближення-уникнення щура, оброблені вальпроатом (VPA/VEH), продемонстрували значиме скорочення активного часу, витраченого на соціальну поведінку, в порівнянні з контрольними тваринами, обробленими носієм in utero (VEH/VEH). Деякі 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінові похідні за даним винаходом, заміщені в положенні 5, несподівано виявилися ефективними в цьому аналізі, і лікування статистично значимо повертало значення у тварин, що отримали в VPA/VEH, до значення у тварин, що отримали VEH/VEH.

Щури, оброблені SAHA (суберойланілід або вориностат; від англ.: suberoil anilide), яких використовували як позитивний контроль, також продемонстрували статистично значиме збільшення часу, витраченого на реакцію соціального пошуку [Foley et al, Eur J Pharmacol 2014, 727:80-86].

У парадигмі соціальної пам'яті й пізнання щура, оброблені вальпроатом, продемонстрували значиме скорочення активного часу, що витрачається на пошук нової, неродинної тварини, в порівнянні з контрольними тваринами, обробленими носієм in utero. Деякі 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінові сполуки за даним винаходом, заміщені в положенні 5, робили поведінку тварин більше соціалізованою і виявилися здатними значно збільшувати активний час, що витрачається на реакцію пошуку нової тварини. Лікування несподівано повернуло значення, отримане у тварин, що отримували VPA/VEH, до значення, отриманого у тварин, що отримували VEH/VEH. Щури, оброблені SAHA, яких використовували як позитивний контроль, також продемонстрували статистично значиме збільшення часу, що витрачається на реакцію пошуку.

Тому деякі сполуки за даним винаходом проявили значні поведінкові корисні ефекти в даній моделі на тваринах, яка імітує клінічні симптоми ASD, що забезпечує терапевтичну можливість для купірування симптомів ASD у людей.

Таблиця 5

Вплив деяких сполук за даним винаходом на час активного контакту в парадигмах соціального наближення-уникнення й соціальної пам'яті-пізнання

	Соціальне наближення-уникнення		Соціальна пам'ять -пізнання	
	Час активного контакту [сек]	Ефект у %	Час активного контакту з новою твариною [сек]	Ефект у %
Приклад 26				
VEH/VEH	147,1±13,8		136,6±7,6	
VPA/VEH	41,1±8,2		18,0±6,2	
VPA/SAHA				
5 мг/кг, в/бр.	156,0±6,7	115	155,5±5,8	137
VPA/Приклад 26				
1,5 мг/кг, в/бр.	71,2±15,9	30	83,7±11,8	66

Таблиця 5

Вплив деяких сполук за даним винаходом на час активного контакту в парадигмах соціального наближення-уникнення й соціальної пам'яті-пізнання

	Соціальне наближення-уникнення		Соціальна пам'ять -пізнання	
	Час активного контакту [сек]	Ефект у %	Час активного контакту з новою твариною [сек]	Ефект у %
5 мг/кг, в/бр.	116,4±22,5	75	133,5±10,0	115
15 мг/кг, в/бр.	148,7±8,3	107	141,9±9,1	124

Дані, представлені в таблиці, наведені як середнє $\pm$ стандартна помилка середнього (S.E.M.; від англ.: standard error of mean) і округлені до однієї десятої. Відсотки розраховані за необробленими даними й округлені до цілочисельних значень (де $VEN/VEH = 100\%$, $VPA/VEH = 0\%$).

Далі даний винахід буде проілюстрований приведеними нижче варіантами його здійснення, що не обмежують обсяг даного винаходу. З приведеної вище частини опису та з прикладів фахівець у даній галузі техніки зможе визначити основні ознаки даного винаходу і, не відхиляючись від його суті й обсягу, виконати певні зміни й модифікації для адаптації винаходу до різних прикладних завдань і умов. Таким чином, винахід обмежений не наведеними нижче ілюстративними прикладами, а обсягом, визначеним формулою винаходу, що додається.

Загалом, сполуки загальної формули (I) можна отримати згідно із загальними знаннями фахівця в даній галузі техніки та/або з використанням способів, описаних в ілюстративних прикладах, та/або інтермедіатів. Розчинники, значення температури, тиски та інші умови протікання реакції легко зможе вибрати фахівець у даній галузі техніки. Вихідні матеріали є комерційно доступними, та/або їх зможе легко отримати фахівець у даній галузі техніки.

Під час одержання сполук можна використовувати комбінаторні способи, наприклад, якщо присутні проміжні групи придатні для використання в цих способах.

При описі синтезів використані наступні терміни й аббревіатури:

«сухий» = безводний

Woc = трет-бутоксикарбоніл

DIPEA = N,N-діізопропілетиламін

DMAP = 4-диметиламінопіридин

DMF = N,N-диметилформамід

EDC = N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид

HOBT = 1-гідроксибензотриазолу гідрат

HBTU = N,N,N',N'-тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат

K₂CO₃ = карбонат калію

Реагент Лавессона = 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід

Кислота Мельдрума = 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон

MgSO₄ = сульфат магнію

NaBH₄ = борогідрид натрію

NaBH(OAc)₃ = триацетоксиборогідрид натрію

NaHCO₃ = бікарбонат натрію

NaCl = хлорид натрію

Na₂CO₃ = карбонат натрію

NaOH = гідроксид натрію

Na Pd/C = паладій на вуглеці

Phg = фенілгліцин

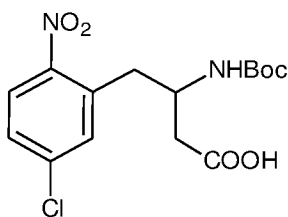
Pt/C = платина на вуглеці

THF = тетрагідрофуран

Na₂SO₄ = сульфат натрію

Інтермедіат 1

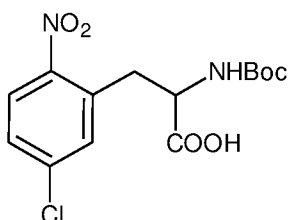
3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанова кислота



Спосіб А)

а) 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-хлор-2-нітрофеніл)пропанова кислота

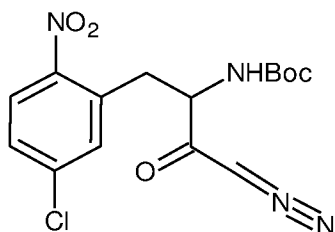
5



До охолоджуваної і перемішуваної суміші 3,03 г (12,4 ммоль) 2-аміно-3-(5-хлор-2-нітрофеніл)пропанової кислоти [N.A. Meanwell et al., J Med Chem 1991, 34:2906-2916], 55 мл 1,4-діоксану, 12 мл води і 12,4 мл 10 %-вого розчину NaOH додали 3,35 г ди-трет-бутилдикарбонату (15,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції pH суміші довели до 7 10 %-вим розчином соляної кислоти й сконцентрували суміш. До залишку додали дихлорметан і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Випавший твердий осад відфільтрували, промили дихлорметаном, фільтрат сконцентрували й залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 3,83 г (90 %) титульного (вказаного в заголовку) продукту. МС (ІЕР) (мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням) m/z 367,1 (M+Na)⁺.

б) трет-бутил-N-[1-(5-хлор-2-нітрофеніл)-4-діазо-3-оксобутан-2-іл]карбамат

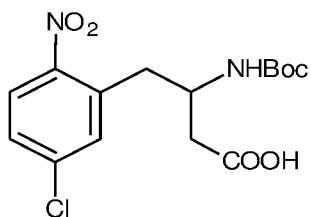
20



Суміш 2,55 г (7,4 ммоль) 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-хлор-2-нітрофеніл)пропанової кислоти, 40 мл діетилового ефіру і 1,25 мл (9,0 ммоль) триетиламіну охолодили до -30 °С і по краплях при перемішуванні додали 1,15 мл (8,9 ммоль) ізобутилхлорформіату. Суміш перемішували при -30 °С протягом 15 хвилин, потім по краплях додали розчин 0,7М діазометану в 50 мл діетилового ефіру, при цьому температуру підтримували в діапазоні від -25 °С до -30 °С. Суміші дали можливість нагрітися до 0 °С і перемішували її при цій температурі протягом 1 години, потім надлишок діазометану розклали оцтовою кислотою. Реакційну суміш розбавили етилацетатом, pH довели до 7 насиченим розчином NaHCO₃, фази розділили й органічну фазу промили насиченим розчином NaCl, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 95:5 як елюент. Таким чином отримали 1,72 г (63 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 391,1 (M+Na)⁺.

с) 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанова кислота

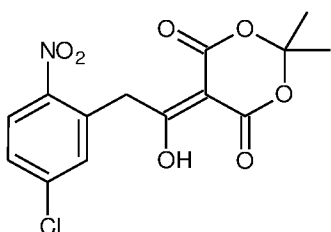
35



Суміш 8,26 г (22,4 ммоль) трет-бутил-N-[1-(5-хлор-2-нітрофеніл)-4-діазо-3-оксобутан-2-іл]карбамату, 300 мл 1,4-діоксану, 60 мл води і 0,49 г (2,1 ммоль) бензоату срібла перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім розбавили 300 мл етилацетату, додали 300 мл 5 % соляної кислоти і розділили фази. Органічну фазу промили насиченим розчином NaCl, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Таким чином отримали 5,28 г (66 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 381,1 (M+Na)⁺.

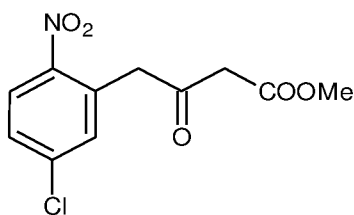
Спосіб В)

а) 5-[2-(5-хлор-2-нітрофеніл)-1-гідроксіетиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон



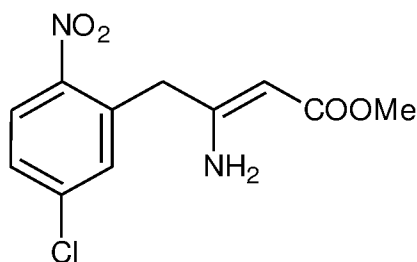
4,925 г (22,84 ммоль) (5-хлор-2-нітрофеніл)оцтової кислоти (Enamine Ltd.) розчинили в 250 мл ацетонітрилу і при перемішуванні додали 8,95 мл (51,4 ммоль) DIPEA, 279 мг (2,3 ммоль) DMAP і 3,72 г (25,1 ммоль) кислоти Мельдрума. Після охолодження повільно по краплях додали 3,1 мл (25,1 ммоль) півалоїлхлориду, підтримуючи при цьому температуру нижче 30 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 45 °С, потім розчин охолодили до 0 °С і додали 90 мл 1N соляної кислоти і 90 мл води. Матеріал, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 6,62 г (85 %) титульного продукту у вигляді білого порошку, який використовували без подальшого очищення на наступній стадії.

б) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноат



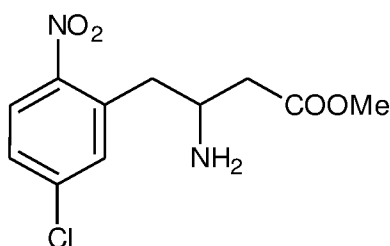
Суміш 6,62 г (19,4 ммоль) 5-[2-(5-хлор-2-нітрофеніл)-1-гідроксіетиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону, 70 мл метанолу і 280 мл толуолу нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, додали 130 мл насиченого розчину NaCl і 100 мл етилацетату, фази розділили, органічну фазу висушили над безводним MgSO₄, профільтрували і сконцентрували. Таким чином отримали 5,21 г (99 %) титульного продукту у формі масла кремового кольору, яке кристалізувалося після знаходження у спокої протягом декількох днів. МС (ІЕР) m/z 272,1 (M+H)⁺.

С) метил-3-аміно-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бут-2-еноат



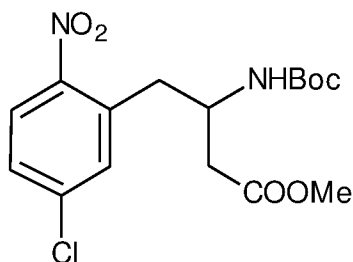
Суміш 5,40 г (20 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату, 60 мл метанолу і 7,8 г (101 ммоль) ацетату амонію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім сконцентрували. До залишку додали насичений розчин NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу висушили над безводним MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували. Таким чином отримали 4,85 г (90 %) титульного продукту у формі жовтої твердої речовини. МС (ІЕР) m/z 271,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) метил-3-аміно-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноат



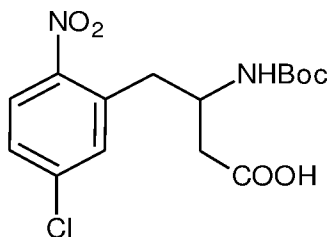
11,23 г (41,5 ммоль) метил-3-аміно-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бут-2-еноату розчинили в 120 мл оцтової кислоти і під час охолодження й перемішування додали 6,27 г (29,6 ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додали ще 6,27 г (29,6 ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і вилили у воду, що знаходилася при температурі танення льоду. рН суміші довели до 8 твердим K_2CO_3 і екстрагували етилацетатом, органічну фазу висушили над безводним MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували. Таким чином отримали 11,32 г (100 %) титульного продукту у формі жовтого масла. МС (ІЕР) m/z 273,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Е) метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноат



До суміші 11,32 г (41,5 ммоль) метил-3-аміно-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноату, 330 мл метанолу і 6,82 г (82,4 ммоль) NaHCO_3 під час охолодження й перемішування додали 11,32 г (51,9 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш сконцентрували, до залишку додали 500 мл води, продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 13,83 г (89 %) титульного продукту у формі жовтого порошку. МС (ІЕР) m/z 395,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

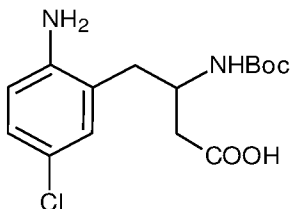
f) 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанова кислота



До перемішуваної суміші 13,83 г (37,1 ммоль) метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноату, 260 мл THF, 130 мл метанолу і 130 мл води при перемішуванні
 5 додали 8 г (190 ммоль) літію гідроксиду моногідрату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і потім сконцентрували. До залишку додали 300 мл води, рН суміші довели до 5 10 %-вим розчином соляної кислоти і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 13,2 г (99 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 381,1 (M+Na)⁺.

Інтермедіат 2

4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанова кислота



Спосіб А

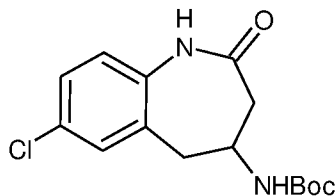
До суміші 5,28 г (14,7 ммоль) 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанової кислоти (Інтермедіат 1), 140 мл метанолу і 350 мг (1,47 ммоль) нікелю хлориду гексагідрату при охолодженні на льоду додали 1,35 г (35,7 ммоль) NaBH₄, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. рН реакційної суміші довели до 6 10 %-вим розчином соляної кислоти, суміш профільтрували через целіт, фільтрат сконцентрували і залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 2,11 г (44 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 351,2 (M+Na)⁺.

Спосіб В)

До суміші 3,0 г (8,34 ммоль) 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанової кислоти (Інтермедіат 1) і 400 мл толуолу в атмосфері аргону додали 300 мг Pt/C каталізатора, потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Після завершення реакції каталізатор відфільтрували через целіт, промили метанолом і сконцентрували фільтрат. Таким чином отримали 2,64 г (96 %) титульного продукту.

Інтермедіат 3

Трет-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат

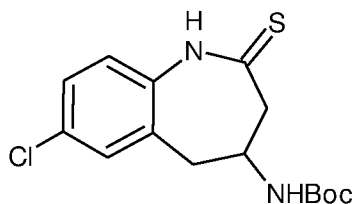


Суміш 5,52 г (16,79 ммоль) 4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанової кислоти (Інтермедіат 2), 60 мл DMF, 3,9 г (20,34 ммоль) EDC, 7 мл (40,2 ммоль) DIPEA і 3,08 г (20,1 ммоль) HOBt перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім реакційну суміш сконцентрували. До залишку додали 100 мл насиченого розчину NaHCO₃ і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Кристалічний продукт відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином

отримали 4,71 г (90 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 333,1 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 4

Трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат

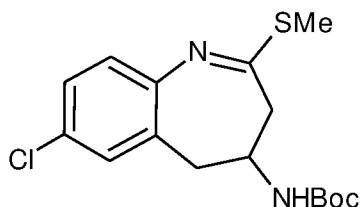


5

Суміш 2,35 г (7,56 ммоль) трет-бутил(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 3), 65 мл піридину і 3,98 г (9,84 ммоль) реагенту Лавессона перемішували при 120°C протягом 4 годин, потім реакційну суміш сконцентрували. До залишку додали 100 мл насиченого розчину $NaHCO_3$ і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Кристалічний продукт відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 2,32 г (94 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 327,2 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 5

Трет-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат

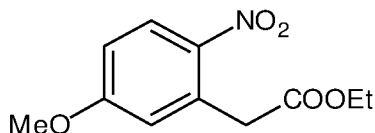


15

Суміш 2,32 г (7,1 ммоль) трет-бутил(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4), 140 мл ацетону, 1,96 г (14,2 ммоль) K_2CO_3 і 1,33 мл (21,4 ммоль) йодометану перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш сконцентрували, до залишку додали воду та екстрагували етилацетатом, органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і сконцентрували. Таким чином отримали 2,04 г (84 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 341,2 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 6

Етил-(5-метокси-2-нітрофеніл)ацетат



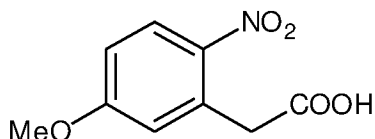
25

*Тут і далі в структурних формулах Et означає етил

До суміші 10,18 г (90,7 ммоль) трет-бутоксиду калію і 90 мл сухого DMF по краплях додали суміш 3,86 мл (36,3 ммоль) етилхлорацетату, 5,56 г (36,3 ммоль) 4-нітроанізола (Merck) і 40 мл сухого DMF при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману темно-пурпурну реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2,5 годин, потім по краплях додали 35 мл 3N соляної кислоти і розбавили водою. Суміш двічі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промили водним розчином $NaCl$, висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 7,33 г (84 %) титульного продукту у формі коричневого масла. МС (ІЕР) m/z 240,2 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 7

(5-метокси-2-нітрофеніл)оцтова кислота

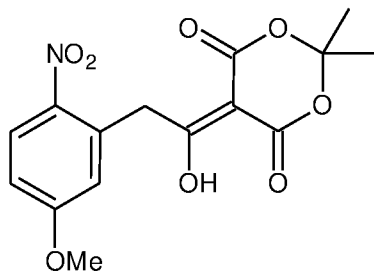


40

Суміш 7,33 г (30,6 ммоль) етил(5-метокси-2-нітрофеніл)ацетату (Інтермедіат 6), 1,54 г (36,8 ммоль) літію гідроксиду моногідрату, 90 мл THF і 45 мл води перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Органічний розчинник випарували й залишок екстрагували етилацетатом. До водної фази додали 40 мл 1N розчину соляної кислоти, двічі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 2,27 г (35 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 229,1 (M+NH₄)⁺.

Інтермедіат 8

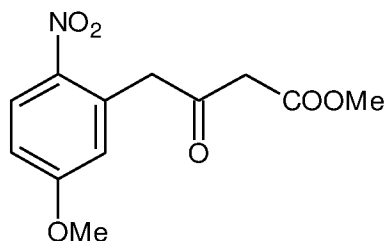
5-[1-гідрокси-2-(5-метокси-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон



До суміші 2,27 г (10,7 ммоль) (5-метокси-2-нітрофеніл)оцтової кислоти (Інтермедіат 7), 40 мл сухого ацетонітрилу, 1,70 г (11,8 ммоль) кислоти Мельдрума, 131 мг (1,07 ммоль) DMAP і 4,21 мл (24,2 ммоль) DIPEA по краплях додали 1,46 мл (11,8 ммоль) триацетилхлориду і реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 4 годин. Суміш охолодили до 0 °С, по краплях додали 26 мл 1N розчину соляної кислоти і розбавили 60 мл води. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили над пентоксидом фосфору у вакуумному десиккаторі. Таким чином отримали 2,45 г (68 %) титульного продукту, який використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 9

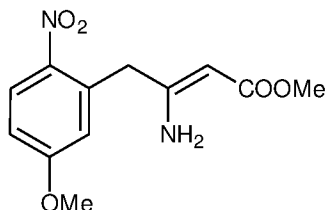
Метил-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноат



Суміш 2,45 г (7,26 ммоль) 5-[1-гідрокси-2-(5-метокси-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (Інтермедіат 8), 10 мл метанолу і 30 мл толуолу перемішували при 115 °С протягом 1,5 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, додали етилацетат і водний розчин NaCl. Фази розділили, органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. До залишку додали циклогексан, перемішували протягом 1 години й відфільтрували продукт. Таким чином отримали 1,85 г (95 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 268,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 10

Метил-3-аміно-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бут-2-еноат



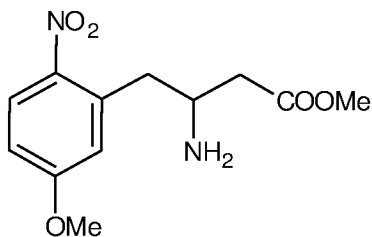
Суміш 1,07 г (4 ммоль) метил-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 9), 20 мл метанолу і 6,17 г (80 ммоль) ацетату амонію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розбавили водою, перемішували протягом 1 години, після чого

відфільтрували продукт. Таким чином отримали 0,92 г (86 %) титульного продукту, який використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 11

Метил-3-аміно-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бутаноат

5



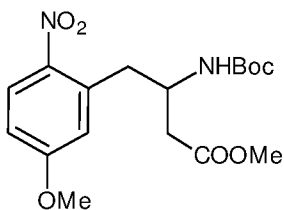
До 9 мл оцтової кислоти протягом 45 хвилин додали 0,67 г (17,8 ммоль) NaBH_4 , при цьому підтримували температуру біля 10 °С. До отриманої суміші додали 0,79 г (3 ммоль) метил-3-аміно-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бут-2-еноату (Інтермедіат 10) і перемішували її при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Під час охолодження суміш розбавили водою, потім підлужили твердими K_2CO_3 і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили водним розчином K_2CO_3 і потім водним розчином NaCl , висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 0,69 г (87 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 269,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

15

Інтермедіат 12

Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бутаноат



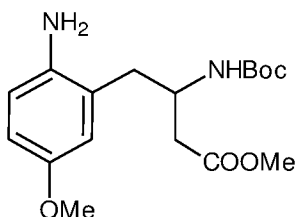
20

До суміші 0,69 г (2,6 ммоль) метил-3-аміно-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 11), 20 мл метанолу і 0,7 г (3,22 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату додали 0,43 г (5,14 ммоль) NaHCO_3 при 10 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, розбавили водою й відфільтрували продукт, що випав в осад. Таким чином отримали 0,72 г (76 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 269,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

25

Інтермедіат 13

Метил-4-(2-аміно-5-метоксифеніл)-3-[(третбутоксикарбоніл)аміно]бутаноат



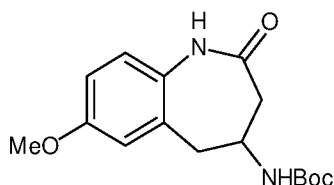
30

0,72 г (2 ммоль) метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-метокси-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 12) в 50 мл метанолу гідрогенізували у присутності 80 мг 10 % Pd/C при кімнатній температурі й атмосферному тиску. Після фільтрації каталізатора фільтрат сконцентрували з одержанням 0,62 г (94 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 339,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35

Інтермедіат 14

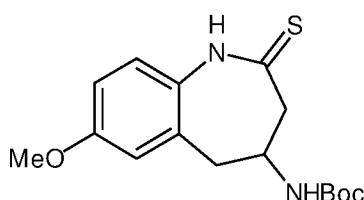
Трет-бутил-(7-метокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



0,56 г (1,7 ммоль) метил-4-(2-аміно-5-метоксифеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату (Інтермедіат 13) розчинили в 12 мл метанолу і додали 0,26 мл 30 %-вого метанолового розчину метоксиду натрію; суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Під час охолодження до суміші додали 1,7 мл 1N розчину соляної кислоти, розбавили водою й отриманий осад відфільтрували, промили водою й висушили над пентоксидом фосфору у вакуумному десиккаторі. Таким чином отримали 0,4 г (80 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 329,2 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 15

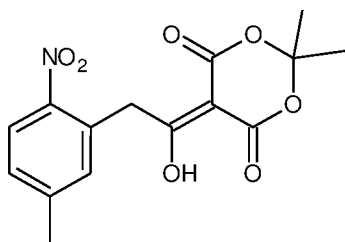
Трет-бутил-(7-метокси-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



Суміш 0,44 г (1,4 ммоль) трет-бутил-(7-метокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 14), 20 мл піридину і 1,34 г (3,3 ммоль) реагенту Лавессона перемішували при 120 °С протягом 4,5 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом і двічі промили 5 %-вим розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. До залишку додали діетиловий ефір і тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували після 1 години перемішування. Неочищений продукт перекристалізували з 7 мл етанолу з одержанням 0,15 г (32 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 345,2 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 16

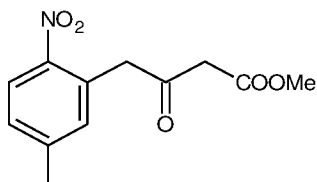
5-[1-гідрокси-2-(5-метил-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон



Титульний продукт отримали з 2-(5-метил-2-нітрофеніл)оцтової кислоти (Astatech Inc.) способом, описаним для Інтермедіату 8, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 17

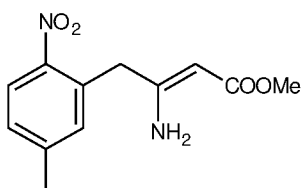
Метил-4-(5-метил-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноат



Титульний продукт отримали з 5-[1-гідрокси-2-(5-метил-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (Інтермедіат 16) способом, описаним для Інтермедіату 9, і використовували без подальшого очищення.

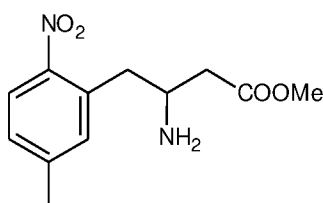
Інтермедіат 18

Метил-3-аміно-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бут-2-еноат



- 5 Титульний продукт отримали з метил-4-(5-метил-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 17) способом, описаним для Інтермедіату 10, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 19
Метил-3-аміно-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бутаноат

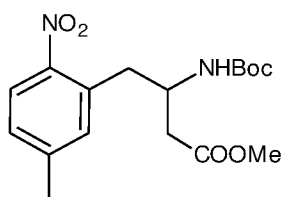


10

Титульний продукт отримали з метил-3-аміно-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бут-2-еноату (Інтермедіат 18) способом, описаним для Інтермедіату 11, і використовували без подальшого очищення.

15 Інтермедіат 20

Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бутаноат



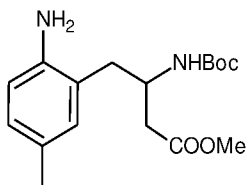
20

Титульний продукт отримали з метил-3-аміно-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 19) способом, описаним для Інтермедіату 12, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 21

Метил-4-(2-аміно-5-метил-феніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноат

25

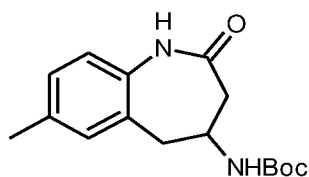


Титульний продукт отримали з метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-метил-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 20) способом, описаним для Інтермедіату 13, і використовували без подальшого очищення.

30

Інтермедіат 22

Трет-бутил-(7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат

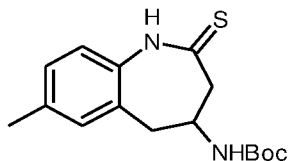


35

Титульний продукт отримали з метил-4-(2-аміно-5-метил-феніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату (Інтермедіат 21) способом, описаним для Інтермедіату 14. МС (ІЕР) m/z 313,1 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 23

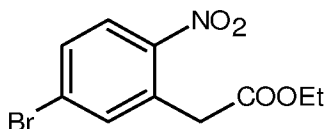
5 Трет-бутил-(7-метил-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



10 Суміш 0,71 г (2,4 ммоль) трет-бутил(7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 22), 25 мл сухого THF і 0,59 г (1,47 ммоль) реагенту Лавессона перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарували й залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші циклогексан:етилацетат=80:20 як елюент з одержанням 0,42 г (56 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 307 ($M+H$)⁺.

15 Інтермедіат 24

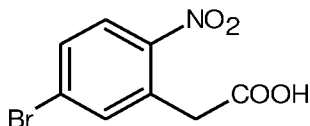
Етил-(5-бром-2-нітрофеніл)ацетат



20 Титульний продукт отримали з 4-нітро-бромбензолу [Combi-Blocks Inc.] способом, описаним для Інтермедіату 6. МС (ІЕР) m/z 305,1 ($M+NH_4$)⁺.

Інтермедіат 25

(5-бром-2-нітрофеніл)оцтова кислота

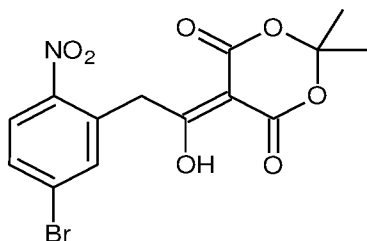


25

Титульний продукт отримали з етил(5-бром-2-нітрофеніл)ацетату (Інтермедіат 24) способом, описаним для Інтермедіату 7, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 26

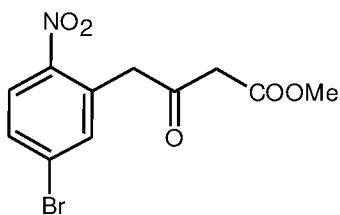
30 5-[1-гідрокси-2-(5-бром-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон



35 Титульний продукт отримали з (5-бром-2-нітрофеніл)оцтової кислоти (Інтермедіат 25) способом, описаним для Інтермедіату 8, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 27

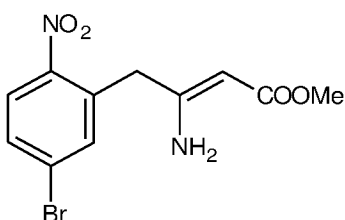
Метил-4-(5-бром-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноат



5 Титульний продукт отримали з 5-[1-гідрокси-2-(5-бром-2-нітрофеніл)етиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (Інтермедіат 26) способом, описаним для Інтермедіату 9. МС (ІЕР) m/z 335,0 ($M+NH_4$)⁺.

Інтермедіат 28

Метил-3-аміно-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бут-2-еноат



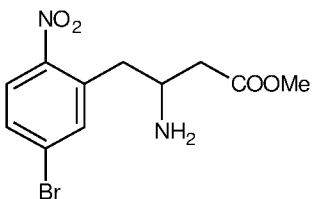
10

Титульний продукт отримали з метил-4-(5-бром-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 27) способом, описаним для Інтермедіату 10, і використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 29

Метил-3-аміно-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бутаноат

15

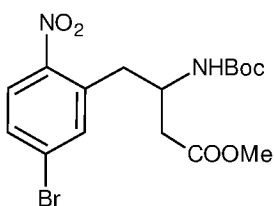


Титульний продукт отримали з метил-3-аміно-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бут-2-еноату (Інтермедіат 28) способом, описаним для Інтермедіату 11. МС (ІЕР) m/z 319,0 ($M+H$)⁺.

20

Інтермедіат 30

Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бутаноат

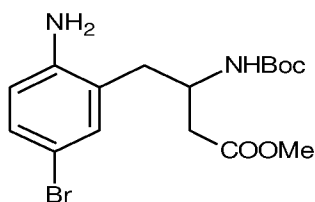


25

Титульний продукт отримали з метил-3-аміно-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 29) способом, описаним для Інтермедіату 12. МС (ІЕР) m/z 439,1 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 31

Метил-4-(2-аміно-5-бром-феніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноат



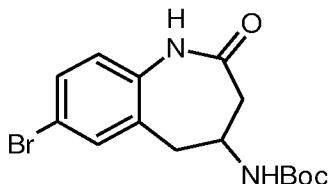
30

2,45 г (5,87 ммоль) метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-бром-2-нітрофеніл)бутаноату

(Інтермедіат 30) в 200 мл толуолу гідрогенізували при кімнатній температурі й атмосферному тиску у присутності 0,25 г 5 %-вого Pt/C каталізатора. Після фільтрації каталізатора фільтрат сконцентрували з одержанням 2,15 г (94 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 409,1 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 32

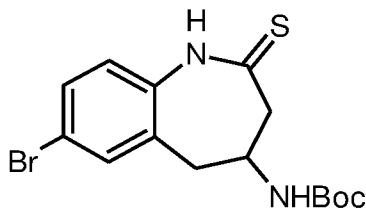
5 Трет-бутил-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



10 До суміші 2,15 г (5,55 ммоль) метил-4-(2-аміно-5-бром-феніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату (Інтермедіат 31) і 60 мл сухого THF в атмосфері азоту при 0 °C протягом 30 хвилин додали 0,69 г (6,11 ммоль) трет-бутоксиду калію і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім додали сухий лід, після чого суміш розбавили етилацетатом і водою. Фази розділили, водну фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промили водним розчином NaCl, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. До неочищеного продукту додали діетиловий ефір, перемішували суміш протягом 1 години при кімнатній температурі, профільтрували й промили діетиловим ефіром. Таким чином отримали 0,83 г (42 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 409,1 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 33

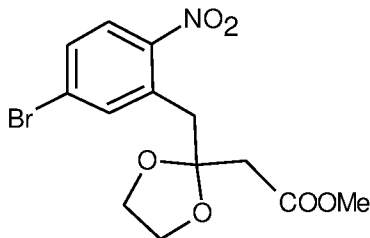
20 Трет-бутил-(7-бром-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



25 Суміш 0,83 г (2,3 ммоль) трет-бутил(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 32), 28 мл сухого THF і 0,57 г (1,4 ммоль) реагенту Лавессона перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарували, до залишку додали діетиловий ефір і тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували після перемішування протягом 1 години. Таким чином отримали 0,79 г (91 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 371 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 34

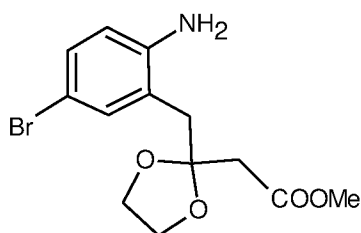
30 Метил[2-(5-бром-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



35 Суміш 3,28 г (10,4 ммоль) метил-4-(5-бром-2-динітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 27), 1,7 мл метанолу, 118 мг (0,6 ммоль) п-толуол-сульфонової кислоти моногідрату, 5,68 мл (52 ммоль) триметилортоформіату і 11,6 мл (207 ммоль) етилгліколю перемішували при 50 °C протягом 96 годин. До реакційної суміші додали водний розчин K₂CO₃, потім двічі екстрагували етилацетатом. Органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші циклогексан:етилацетат=80:20 як елюент. Таким чином отримали 2,29 г (61 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 379,1 ($M+NH_4$)⁺.

Інтермедіат 35

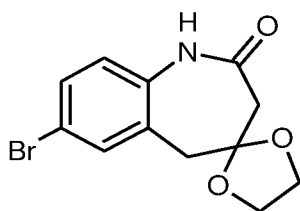
Метил[2-(2-аміно-5-бромбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



5 2,29 г (6,4 ммоль) метил[2-5-бром-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 34) в 200 мл толуолу гідрогенізували при кімнатній температурі й атмосферному тиску у присутності 0,56 г 5 %-вого Pt/C каталізатора. Після фільтрації каталізатора фільтрат сконцентрували з одержанням 2,1 г (100 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 330,0 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 36

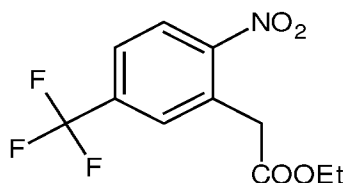
10 7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он



15 Титульний продукт отримали з метил[2-(2-аміно-5-бромбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 35) способом, описаним для Інтермедіату 32. МС (ІЕР) m/z 300,0 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 37

Етил-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]ацетат



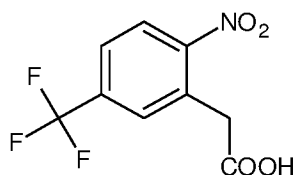
20 7,45 г (66,55 ммоль) трет-бутоксиду калію додали до 75 мл DMF при перемішуванні в атмосфері аргону. Суміш охолодили до 0 °C і по краплях додали розчин 5,00 г (26,16 ммоль) 1-нітро-4-(трифторметил)бензолу [Apollo Scientific Ltd.] і 2,98 мл (28,00 ммоль) етилового ефіру хлороцтової кислоти в 25 мл DMF. Отримали темно-пурпурну суміш, яку перемішували при 0 °C

25 протягом 1,5 годин. В умовах охолодження водою при температурі танення льоду до реакційної суміші додали 5 %-ву оцтову кислоту, довівши рН розчину до приблизно 3. В результаті підкислення колір розчину став жовтим. Реакційну суміш екстрагували 3x50 мл етилацетату й об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином NaCl. Розчин висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином

30 отримали 6,86 г (95 %) титульного продукту у формі помаранчевого масла. МС (ІЕР) m/z 278,2 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 38

[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]оцтова кислота

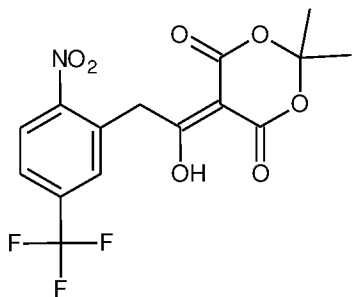


35 6,85 г (24,71 ммоль) етил-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]ацетату (Інтермедіат 37) розчинили в суміші 100 мл THF, 50 мл метанолу і 50 мл води. 5,18 г (123,45 ммоль) літію гідроксиду моногідрату додали до помаранчевого розчину і реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш сконцентрували й після розбавлення водою довели рН до приблизно 4-5 1N розчином соляної кислоти. З'явився помаранчевий осад, який відфільтрували (вихідний матеріал для попередньої стадії - 1-нітро-4-(трифторметил)бензол). Подальше підкислення (рН=2) привело до подальшого осадження (очікуваний продукт), тому суспензію охолодили в бані з водою при температурі танення льоду, жовтий кристалічний матеріал відфільтрували й промили невеликою кількістю води. Кислу водну фазу двічі екстрагували 30 мл етилацетату, об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Жовтий продукт висушили в сушильній печі. Таким чином отримали 4,88 г (79 %) титульного продукту у формі жовтого порошку. МС (ІЕР) m/z не іонізується.

Інтермедіат 39

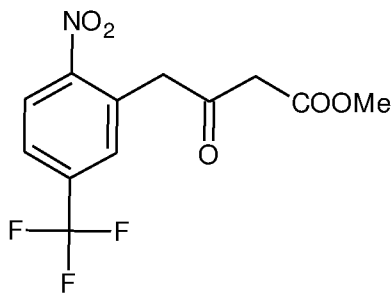
5-{1-гідрокси-2-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]етиліден}-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон



4,79 г (19,23 ммоль) [2-нітро-5-(трифторметил)феніл]оцтової кислоти (Інтермедіат 38) розчинили в 250 мл ацетонітрилу. До розчину додали 7,54 мл (43,30 ммоль) DIPEA, 3,05 г (21,20 ммоль) кислоти Мельдрума і 0,24 г (1,92 ммоль) DMAP. При помірному перемішуванні і з виміром температури розчину по краплях додали 2,61 мл (21,20 ммоль) триметилацетилхлориду так, щоб температура суміші не перевищувала 30 °С. Потім реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 4 годин. Розчин охолодили в бані з водою, що мала температуру танення льоду, і довели рН до кислого за допомогою додавання 90 мл 1N розчину соляної кислоти. Після додавання ще 90 мл води сталася виражена преципітація, осад відфільтрували, промили матковим розчином, а потім водою. Продукт висушили у вакуумі з використанням пентоксида фосфору при кімнатній температурі. Таким чином отримали 6,02 г (83 %) титульного продукту у формі білого порошку. МС (ІЕР) m/z розкладається.

Інтермедіат 40

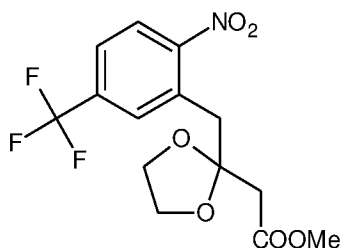
Метил-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]-3-оксобутаноат



5,11 г (13,60 ммоль) 5-{1-гідрокси-2-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]етиліден}-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (Інтермедіат 39) розчинили в суміші 68 мл метанолу і 264 мл толуолу й перемішували реакційну суміш при 110 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури в розчин влили 130 мл насиченого розчину NaCl і 100 мл етилацетату. Фази розділили й органічну фазу висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 4,09 г (98 %) титульного продукту у формі жовтого воскоподібного матеріалу. МС (ІЕР) m/z 306,1 (M+H)⁺; 323,1 (M+NH₄)⁺.

Інтермедіат 41

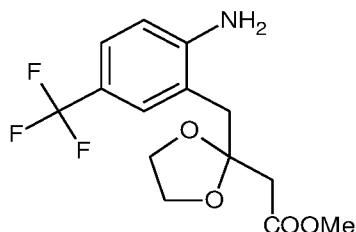
Метил{2-[2-нітро-5-(трифторметил)бензил]-1,3-діоксолан-2-іл}ацетат



До суміші 4,87 г (15,95 ммоль) метил-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]-3-оксобутаноату (Інтермедіат 40), 2,46 мл (60,80 ммоль) метанолу, 15,00 мл (268,00 ммоль) етилгліколю і 7,49 мл (68,50 ммоль) триметилортоформіату додали 0,18 г (0,94 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти моногідрату. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 72 годин, потім охолодили й додали 70 мл насиченого розчину Na_2CO_3 і 70 мл води, що призвело до інтенсивної преципітації у суміші. Суміш двічі екстрагували 100 мл етилацетату й об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaCl . Після просушування над MgSO_4 їх профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші циклогексан:етилацетат=4:1 як елюент. Таким чином отримали 2,75 г (49 %) титульного продукту у формі ясно-жовтого масла. МС (ІЕР) m/z 316,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 367,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Інтермедіат 42

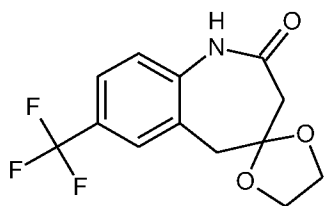
Метил{2-[2-аміно-5-(трифторметил)бензил]-1,3-діоксолан-2-іл}ацетат



2,19 г (6,27 ммоль) метил{2-[2-нітро-5-(трифторметил)бензил]-1,3-діоксолан-2-іл}ацетату (Інтермедіат 41) в 50 мл толуолу гідрогенізували при кімнатній температурі й атмосферному тиску у присутності 0,219 г 5 %-ого Pt/C каталізатора. Після фільтрації каталізатора фільтрат сконцентрували з одержанням 2,00 г (100 %) титульного продукту у формі ясно-помаранчевого масла. МС (ІЕР) m/z 320.2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 43

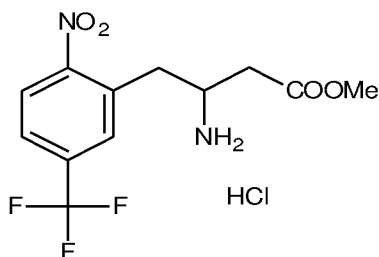
7-(трифторметил)-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он



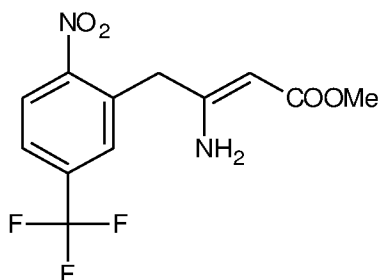
2,00 г (6,3 ммоль) метил{2-[2-аміно-5-(трифторметил)бензил]-1,3-діоксолан-2-іл}ацетату (Інтермедіат 42) розчинили в 70 мл сухого THF, потім в атмосфері аргону розчин охолодили до 0 °C і додали 0,78 г (6,91 ммоль) трет-бутоксиду калію. Розчин темного кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім до реакційної суміші додали сухий лід. Розчин сконцентрували і залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Таким чином отримали 1,05 г (58 %) титульного продукту у формі білого порошку. МС (ІЕР) m/z 288,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 44

Метил-3-аміно-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутаноату гідрохлорид



а) Метил-3-аміно-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бут-2-еноат



5

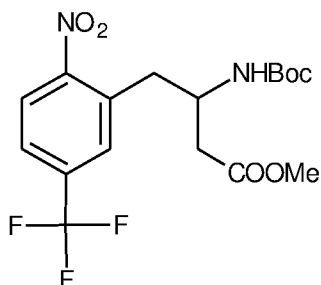
1,00 г (3,3 ммоль) метил-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]-3-оксобутаноату (Інтермедіат 40) розчинили в 30 мл метанолу і додали 2,78 г (36,0 ммоль) ацетату амонію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. До ясно-коричневого розчину додали 150 мл води й екстрагували двічі 70 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували, потім висушили над пентоксидом фосфору в десиккаторі. Таким чином отримали 0,96 г (96 %) продукту.

б) Метил-3-аміно-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутаноату гідрохлорид

2,00 г (9,4 ммоль) NaBH(OAc)₃ додали до 15 мл крижаної оцтової кислоти при 10 °C і водному охолодженні. До отриманого розчину по краплях додали суміш 0,96 г (3,2 ммоль) метил-3-аміно-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бут-2-еноату в 5 мл крижаної оцтової кислоти й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім при охолодженні водою при температурі танення льоду до реакційної суміші додали 50 мл води і 50 мл 30 %-вого розчину NaOH. pH довели до приблизно 8 насиченим розчином NaHCO₃ і двічі екстрагували 70 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO₄ і профільтрували. До профільтрованого розчину в етилацетаті додали розраховану кількість 2,5 М розчину соляної кислоти в етилацетаті й суміш сконцентрували. Залишок кристалізували за допомогою розтирання з діізопропіловим ефіром. Таким чином отримали 0,78 г (72 %) титульного продукту у формі білого порошку. МС (ІЕР) m/z 307,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 45

Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутаноат



30

0,78 г (2,3 ммоль) метил-3-аміно-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутаноату гідрохлориду (Інтермедіат 44) розчинили в 20 мл метанолу. До отриманого розчину додали 0,77 г (9,10 ммоль) NaHCO₃ і до суспензії при охолодженні льодом і перемішуванні додали 0,62 г (2,85 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату, потім реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури й перемішували її протягом 16 годин. Під час обробки в суміш влили 100 мл води, потім матеріал, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином

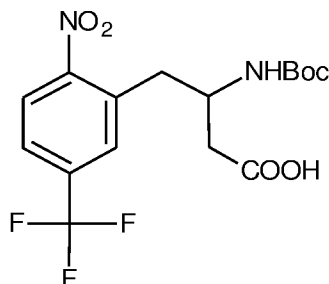
35

отримали 0,88 г (72 %) титульного продукту у формі білого порошку. МС (ІЕР) m/z 429,2 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 46

3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутанова кислота

5

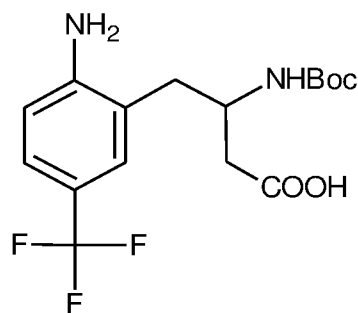


Титульний продукт отримали з метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутаноату (Інтермедіат 45) способом, описаним для стадії f) Способу В) одержання Інтермедіату 1. МС (ІЕР) m/z 415,1 ($M+Na$)⁺.

10

Інтермедіат 47

4-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанова кислота



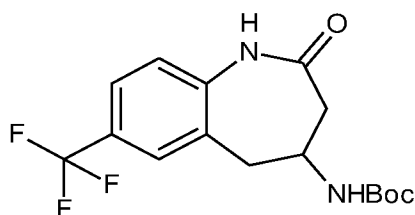
15

Титульний продукт отримали з 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-нітро-5-(трифторметил)феніл]бутанової кислоти (Інтермедіат 46) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z 385,2 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 48

20

Трет-бутил-[2-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл]карбамат



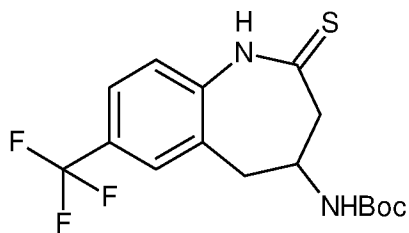
Суміш 0,60 г (1,7 ммоль) 4-[2-аміно-5-(трифторметил)феніл]-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанової кислоти (Інтермедіат 47), 20 мл DMF, 0,60 мл (3,39 ммоль) DIPEA, 0,30 г (1,99 ммоль) HOBt і 0,38 г (1,99 ммоль) EDC перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім сконцентрували. До залишку додали 30 мл насиченого розчину $NaHCO_3$ і після короткого періоду перемішування матеріал, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 0,49 г (87 %) титульного продукту у формі коричневого порошку. МС (ІЕР) m/z 367,1 ($M+H$)⁺.

25

30

Інтермедіат 49

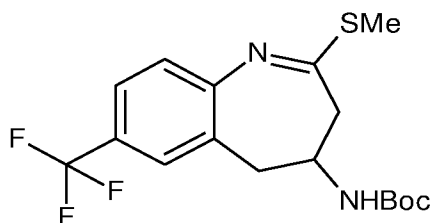
Трет-бутил-[2-тіоксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл]карбамат



Суміш 0,46 г (1,3 ммоль) трет-бутил-[2-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 48), 10 мл піридину і 0,70 г (1,7 ммоль) реагенту Лавессона перемішували при 120 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш сконцентрували й перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин після додавання 10 мл води і 20 мл насиченого розчину NaHCO_3 . Матеріал, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили. Таким чином отримали 0,44 г (92 %) титульного продукту у формі коричневого порошку, який використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 50

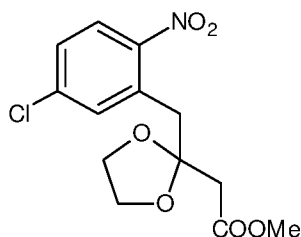
Трет-бутил-[2-(метилсульфаніл)-7-(трифторметил)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат



0,44 г (1,2 ммоль) трет-бутил-[2-тіоксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 49) розчинили в 30 мл ацетону і додали 0,34 г (2,44 ммоль) K_2CO_3 . До реакційної суміші по краплях додали 0,23 мл (3,7 ммоль) йодометану і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. У реакційну суміш влили 20 мл етилацетату й органічну фазу спочатку промили водою, потім насиченим розчином NaCl , висушили над MgSO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 0,46 г (100 %) титульного продукту у формі помаранчевого порошку. МС (ІЕР) m/z 375,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Інтермедіат 51

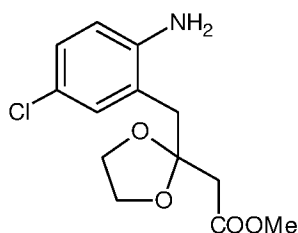
Метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



Титульний продукт отримали з метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Стадія b) Способу B) одержання Інтермедіату 1) способом, описаним для Інтермедіату 41. МС (ІЕР) m/z 316,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 333,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Інтермедіат 52

Метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат

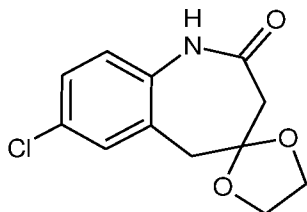


Титульний продукт отримали з метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 51) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z 286,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 53

7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он

5

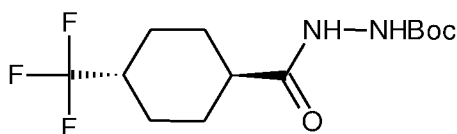


Титульний продукт отримали з метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 52) способом, описаним для Інтермедіату 43. МС (ІЕР) m/z 254,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 54

Трет-бутил-2-{[транс-4-(трифторметил)циклогексил]карбоніл}гідразину карбоксилат

10

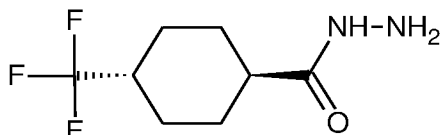


15 2,13 г (10,9 ммоль) транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти [Manchester Organics Ltd.] розчинили в 50 мл DMF. До розчину додали 1,44 г (10,9 ммоль) трет-бутилгідразину карбоксилату, 4,75 мл (27,3 ммоль) DIPEA, 2,00 г (13,10 ммоль) HOBt і 2,51 г (13,1 ммоль) EDC. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 годин, потім сконцентрували. До залишку додали 40 мл насиченого розчину NaHCO₃ і після нетривалого перемішування осад відфільтрували, промили водою й висушили у вакуумній печі над пентоксидом фосфору. Таким чином отримали 3,35 г (99 %) титульного продукту у формі білого порошку. ГХ-МС (EI) m/z 310,1.

Інтермедіат 55

Транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразид

25

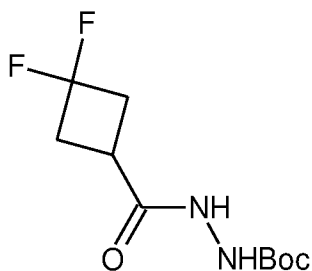


30 3,35 г (10,8 ммоль) трет-бутил-2-{[транс-4-(трифторметил)циклогексил]карбоніл}гідразину карбоксилату (Інтермедіат 54) розчинили в суміші 50 мл етилацетату і 20 мл етанолу, потім додали 30 мл 2,5 М розчину хлористого водню в етилацетаті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім додали 150 мл діетилового ефіру й охолодили в бані з водою при температурі танення льоду. Продукт, що випав в осад, відфільтрували й промили діетиловим ефіром. Відфільтрований матеріал перемішали з 100 мл насиченого розчину NaHCO₃ (pH~8), відфільтрували, промили водою й висушили у вакуумній печі над пентоксидом фосфору. Таким чином отримали 1,77 г (78 %) титульного продукту у формі білого порошку. ГХ-МС (EI) m/z 210,1.

Інтермедіат 56

Трет-бутил-2-[(3,3-дифторциклобутил)карбоніл]гідразину карбоксилат

35

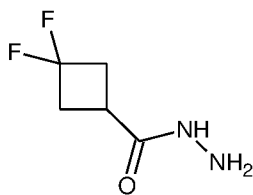


40

Титульний продукт отримали з 3,3-дифтор-циклобутанкарбонової кислоти [Combi-Blocks Inc.] способом, описаним для Інтермедіату 54. ГХ-МС (EI) m/z 250,1.

Інтермедіат 57

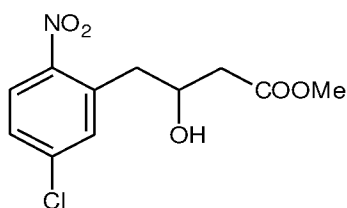
5 3,3-дифторциклобутанкарбонової кислоти гідрозид



Титульний продукт отримали з трет-бутил-2-[(3,3-дифторциклобутил)карбоніл]гідразину карбоксилату (Інтермедіат 56) способом, описаним для Інтермедіату 55. ГХ-МС (EI) m/z 150,1.

Інтермедіат 58

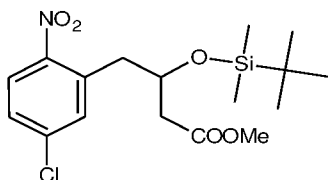
Метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-гідроксибутанон



15 3,13 г (11,5 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Стадія і) Способу В) одержання Інтермедіату 1) розчинили в 100 мл метанолу, розчин охолодили до 0 °С і до реакційної суміші додали 0,48 г (12,6 ммоль) NaBH₄. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш сконцентрували і до залишку додали 20 100 мл води, рН розчину довели до приблизно 75 %-вим розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром, органічну фазу висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 2,85 г (90 %) титульного продукту, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Інтермедіат 59

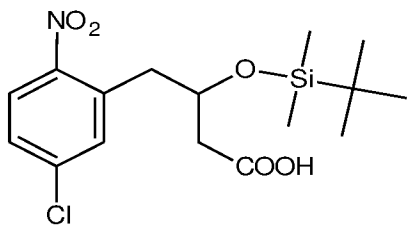
25 Метил-3-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноат



30 1,36 г (5,0 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-гідроксибутаноату (Інтермедіат 58) розчинили в 15 мл DMF, потім додали 0,85 г (12,4 ммоль) 1Н-імідазолу і 0,90 г (6,0 ммоль) трет-бутил-диметилхлорсилану. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш вилили у воду і двічі екстрагували продукт 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші н-гексан:етилацетат=4:1 як елюент. Фракції, що містили очікуваний продукт, сконцентрували з одержанням 1,70 г (88 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 388,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 60

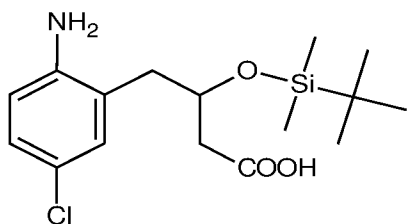
3-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанова кислота



5 Титульний продукт отримали з метил-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 59) способом, описаним для Інтермедіату 38. МС (ІЕР) m/z 374,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 61

4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бутанова кислота



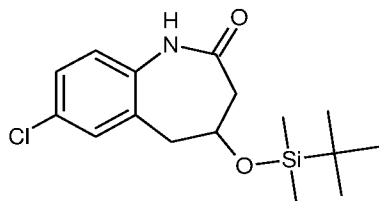
10

Титульний продукт отримали з 3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)бутанової кислоти (Інтермедіат 60) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z 344,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 62

15

4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он

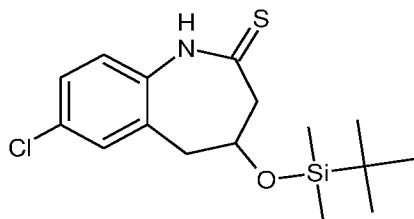


20

Титульний продукт отримали з 4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бутанової кислоти (Інтермедіат 61) способом, описаним для Інтермедіату 48. МС (ІЕР) m/z 326,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 63

4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон



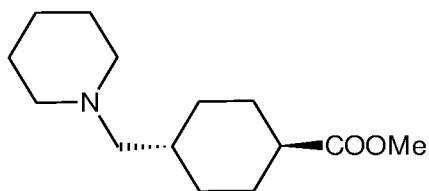
25

Титульний продукт отримали з 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Інтермедіат 62) способом, описаним для Інтермедіату 49. МС (ІЕР) m/z 342,1 (M+H)⁺.

30

Інтермедіат 64

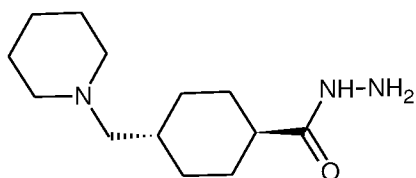
Метил-транс-4-(піперидин-1-ілметил)циклогексану карбоксилат



0,30 г (1,8 ммоль) метил-транс-4-формілциклогексану карбоксилату (Synthorix) розчинили в 10 мл 1,2-дихлоретану і до розчину додали 0,52 мл (5,3 ммоль) піперидину і 0,19 мл (3,4 ммоль) оцтової кислоти. Отриману суміш охолодили до 0 °С і додали 1,16 г (5,5 ммоль) NaBH(OAc)₃; суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім до реакційної суміші додали 30 мл води і довели рН суміші до приблизно 2 розчином Na₂CO₃. Суміш двічі екстрагували 20 мл дихлорметану, об'єднані органічні фази висушили над безводним MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 0,40 г (95 %) титульного продукту, який використовували без подальшого очищення.

Інтермедіат 65

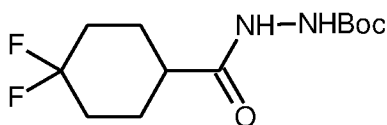
Транс-4-(піперидин-1-ілметил)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид



0,40 г (1,7 ммоль) метил-транс-4-(піперидин-1-ілметил)циклогексану карбоксилату (Інтермедіат 64) розчинили в 5 мл метанолу і розчин вилили в стійкий проти тиску скляний реактор. Додали 5 мл (100 ммоль) гідрозину гідрату й перемішували реакційну суміш при 75 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш сконцентрували й випарували циклогексан і безводний толуол із залишку. Таким чином отримали 0,39 г (97 %) титульного продукту у формі білого порошку. ГХ-МС (EI) m/z 239,2.

Інтермедіат 66

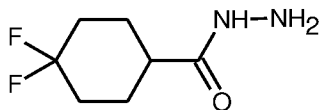
Трет-бутил-2-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]гідрозину карбоксилат



Титульний продукт отримали з 4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти [Combi-Blocks Inc.] способом, описаним для інтермедіату 54. МС (ІЕР) m/z 301,2 (M+Na)⁺.

Інтермедіат 67

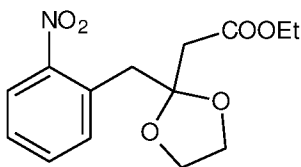
4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти гідрозид



3,39 г (12,2 ммоль) трет-бутил-2-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]гідрозину карбоксилату (Інтермедіат 66) розчинили в 50 мл етилацетату, потім до розчину додали 50 мл 2,5 М розчину хлористого водню в етилацетаті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім сконцентрували. До залишку додали 15 мл дихлорметану і 15 мл дистильованої води й зрушили рН водної фази в лужну сторону насиченим розчином NaHCO₃, потім суміш сконцентрували. Отриманий залишок суспендували в етилацетаті, нерозчинну тверду речовину відфільтрували, фільтрат висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 2,08 г (93 %) титульного продукту у формі білого порошку. МС (ІЕР) m/z 179,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 68

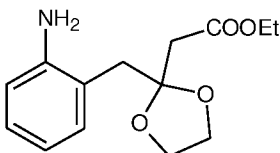
Етил-[2-(2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



2,00 г (8,0 ммоль) етил-4-(2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату [Dr. Royer et al., Tetrahedron 2008, 64:9607-9618] розчинили в 25 мл толуолу, потім до отриманого розчину додали 4,45 мл (79,6 ммоль) етилгліколю і 0,23 г (1,19 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти моногідрату. На колбу наділи насадку Діна-Старка і кип'ятили реакційну суміш протягом 6 годин, після чого перемішували її при 50 °С протягом 48 годин. Отриману суміш сконцентрували, залишок змішали з водою та екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Отриманий неочищений продукт очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші циклогексан:етилацетат=4:1 як елюент. Таким чином отримали 0,68 г (29 %) титульного продукту у формі блідо-жовтого масла. МС (ІЕР) m/z 296,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 69

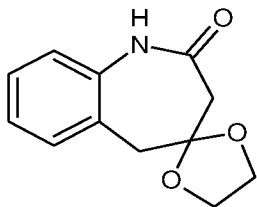
Етил-[2-(2-амінобензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



Титульний продукт отримали з етил-[2-(2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 68) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z 266,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 70

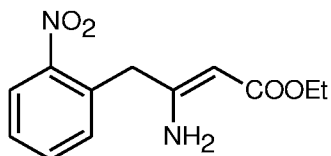
1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2-(3H)-он



Титульний продукт отримали з етил-[2-(2-амінобензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 69) способом, описаним для Інтермедіату 43. МС (ІЕР) m/z 220,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 71

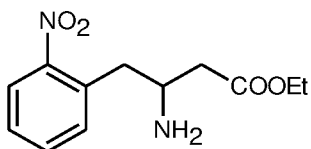
Етил-3-аміно-4-(2-нітрофеніл)бут-2-еноат



Титульний продукт отримали з етил-4-(2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату [D. Royer et al., Tetrahedron 2008, 64:9607-9618] способом, описаним для Стадії с) Способу В) одержання Інтермедіату 1. МС (ІЕР) m/z 252,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 72

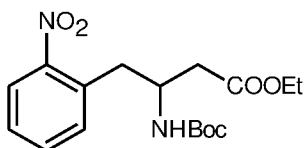
Етил-3-аміно-4-(2-нітрофеніл)бутаноат



1,29 г (6,1 ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ розчинили в 10 мл оцтової кислоти й до отриманого розчину по краплях додали розчин 0,51 г (2,03 ммоль) етил-3-аміно-4-(2-нітрофеніл)бут-2-еноату в 5 мл оцтової кислоти. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Потім довели рН до 8 насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном, після чого органічну фазу висушили над безводним MgSO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 0,19 г (37 %) титульного продукту у формі жовтого масла. МС (ІЕР) m/z 253,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Інтермедіат 73

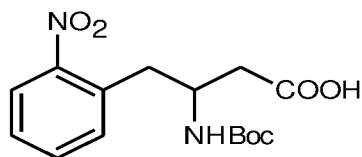
Етил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-нітрофеніл)бутаноат



Титульний продукт отримали з етил-3-аміно-4-(2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 72) способом, описаним для стадії е) Способу В одержання Інтермедіату 1. МС (ІЕР) m/z 375,1 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

Інтермедіат 74

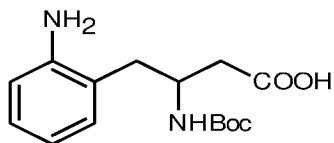
3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-нітрофеніл)бутанова кислота



Титульний продукт отримали з етил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-нітрофеніл)бутаноату (Інтермедіат 73) способом, описаним для стадії ф) Способу В) одержання Інтермедіату 1. МС (ІЕР) m/z 347,1 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

Інтермедіат 75

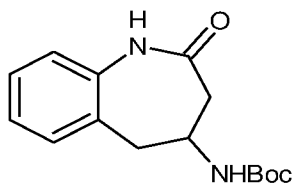
4-(2-амінофеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанова кислота



Титульний продукт отримали з 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-нітрофеніл)бутанової кислоти (Інтермедіат 74) способом, описаним в Способі В) одержання Інтермедіату 2. МС (ІЕР) m/z 295,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Інтермедіат 76

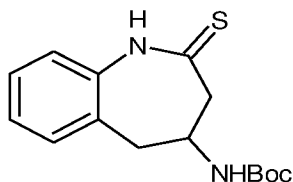
Трет-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



Титульний продукт отримали з 4-(2-амінофеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутанової

кислоти (Інтермедіат 75) способом, описаним для Інтермедіату 3. МС (ІЕР) m/z 299,0 ($M+Na$)⁺.
Інтермедіат 77

Трет-бутил-(2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



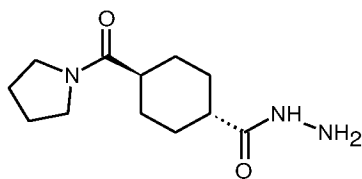
5

Титульний продукт отримали з трет-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 76) способом, описаним для Інтермедіату 4, і використовували його без подальшого очищення.

10

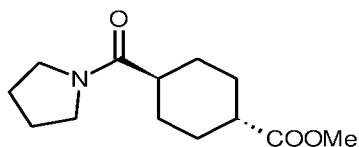
Інтермедіат 78

Транс-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид



15

а) Метил-транс-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбоксилат



20

Суміш 186 мг (1 ммоль) транс-4-(метоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти [Combi-Blocks Inc.], 83,5 мкл (1 ммоль) піролідину, 5 мл сухого DMF, 348 мкл (2 ммоль) DIPEA, 230 мг (1,2 ммоль) EDC і 162 мг (1,2 ммоль) HOBt перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. До реакційної суміші додали етилацетат і водний розчин $NaHCO_3$. Фази розділили й водну фазу один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промили 1N розчином соляної кислоти й водою, висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 180 мг (75 %) титульного продукту. ГХ-МС (EI) m/z 239.

25

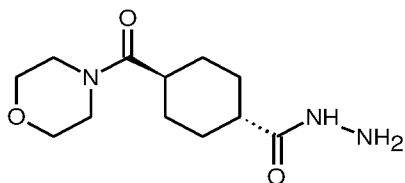
б) Транс-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид

180 мг (0,75 ммоль) метил-транс-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбоксилату, 1,1 мл метанолу і 1,1 мл гідрозину гідрату перемішували в стійкому проти тиску скляному реакторі при 75 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш сконцентрували й додали до неї циклогексан, потім випарували. Таким чином отримали 183 мг (76 %) титульного продукту. ГХ-МС (EI) m/z 239.

30

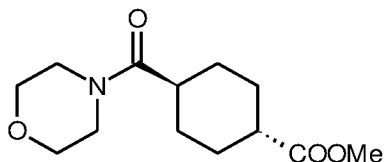
Інтермедіат 79

Транс-4-(морфолін-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид



35

а) Метил-транс-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)циклогексанкарбоксилат



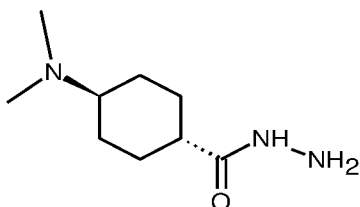
Титульний продукт отримали з транс-4-(метоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти [Combi-Blocks Inc.] і морфоліну, способом, описаним для стадії а) одержання Інтермедіату 78. ГХ-МС (EI) m/z 255.

5 б) Транс-4-(морфолін-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид

Титульний продукт отримали з метил-транс-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)циклогексанкарбоксилату способом, описаним для стадії б) одержання Інтермедіату 78. ГХ-МС (EI) m/z 255.

Інтермедіат 80

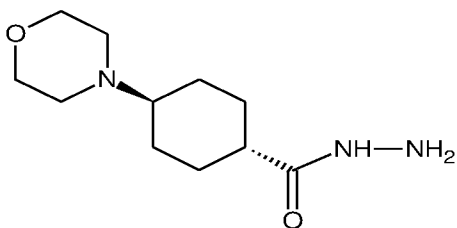
10 Транс-4-(диметиламіно)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид



15 Титульний продукт отримали з метил-транс-4-(диметиламіно)циклогексанкарбоксилату [EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.] способом, описаним для Інтермедіату 65. МС (IEP) m/z 186,3 (M+H)⁺.

Інтермедіат 81

Транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид

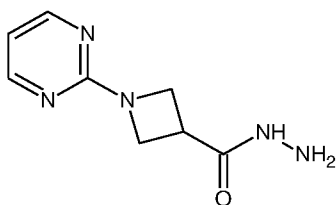


20

Титульний продукт отримали з метил-транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексанкарбоксилату [EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.] способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 227.

25 Інтермедіат 82

1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-карбонової кислоти гідрозид

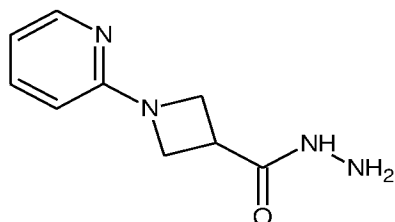


30 Титульний продукт отримали з метил-1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-карбоксилату [WO 2006/124748 A2 (23.11.2006) LEXICON GENETICS INCORP.] способом, описаним для Інтермедіату 65. МС (IEP) m/z 194,2 (M+H)⁺.

Інтермедіат 83

1-(піридин-2-іл)азетидин-3-карбонової кислоти гідрозид

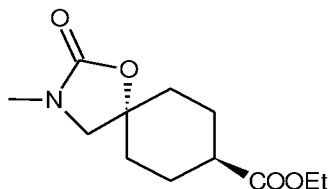
35



Титульний продукт отримали з метил-1-(піридин-2-іл)азетидин-3-карбоксилату [WO 2017/007756 A1 (12.01.2017) RODIN THERAPEUTICS INC.] способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 192.

5 Інтермедіат 84

Етил-(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

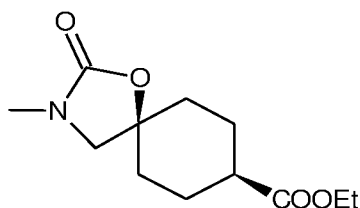


10

i

Інтермедіат 85

Етил-(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат



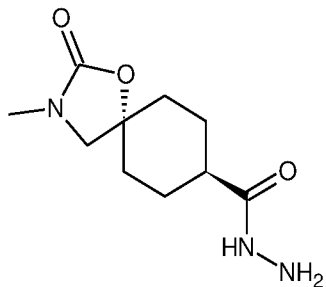
15

1,8 г (45,0 ммоль) 60 %-вої дисперсії гідриду натрію в маслі суспендували в 60 мл сухого DMF, охолодили до 0-5 °С потім по краплях додали 6,00 г (26,4 ммоль) суміші в співвідношенні ~ 1:1 етил-(цис)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату і етил-(транс)-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату [WO 2008/092887 A1, (07.08.2008) GLAXO GROUP LTD.], розчинених в 60 мл DMF, так, щоб температура суміші залишалася в діапазоні від 0 °С до 5 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при цій температурі, потім по краплях додали 2,46 мл (39,5 ммоль) йодометану протягом 20 хвилин. Суміш перемішували протягом наступної години при 0-5 °С, потім дозволили їй нагрітися до кімнатної температури і перемішували 3 години при цій температурі. Потім по краплях протягом 10 хвилин додали 1,8 мл (31 ммоль) оцтової кислоти, реакційну суміш сконцентрували й двічі випарували із залишку 90 мл н-гептану. До залишку додали 180 мл етилацетату, 90 мл насиченого розчину NaHCO₃ і 90 мл води, фази розділили, органічну фазу промили 90 мл NaCl, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші толуол:ізопропанол=93:7 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували, і залишки кристалізували з діізопропілового ефіру. Таким чином отримали 1,38 г (22 %) етил-(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 84) і 2,45 г (39 %) етил-(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 85) у формі білого порошку. ГХ-МС (EI) m/z 241.

Інтермедіат 86

35

(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти гідрозид

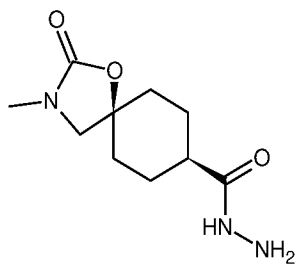


Титульний продукт отримали з етил-(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 84) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 227.

40

Інтермедіат 87

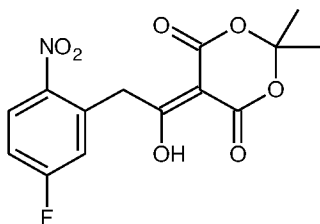
(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти гідрозид



5 Титульний продукт отримали з етил-(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 85) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 227.

Інтермедіат 88

5-[2-(5-фтор-2-нітрофеніл)-1-гідроксіетиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон

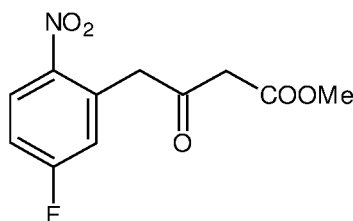


10

Титульний продукт отримали з (5-фтор-2-нітрофеніл)оцтової кислоти [Combi-Blocks Inc.] способом, описаним для Інтермедіату 39. МС (IEP) m/z 348,0 ($M+Na$)⁺.

Інтермедіат 89

15 Метил-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноат

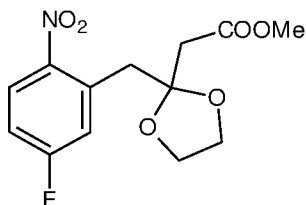


20

Титульний продукт отримали з 5-[2-(5-фтор-2-нітрофеніл)-1-гідроксіетиліден]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (Інтермедіат 88) способом, описаним для Інтермедіату 40. МС (IEP) m/z 273,1 ($M+NH_4$)⁺.

Інтермедіат 90

Метил[2-(5-фтор-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат

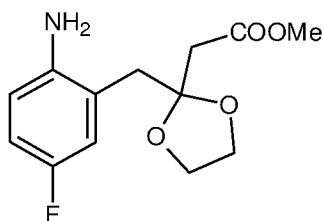


25

Титульний продукт отримали з метил-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 89) способом, описаним для Інтермедіату 41. МС (IEP) m/z 317,2 ($M+NH_4$)⁺.

Інтермедіат 91

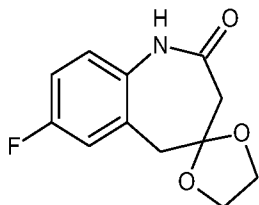
30 Метил[2-(2-аміно-5-фторбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетат



Титульний продукт отримали з метил[2-(5-фтор-2-нітробензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 90) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z 270,2 ($M+H$)⁺.

5 Інтермедіат 92

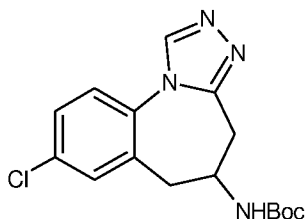
7-фтор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2-(3H)-он



10 Титульний продукт отримали з метил[2-(2-аміно-5-фторбензил)-1,3-діоксолан-2-іл]ацетату (Інтермедіат 91) способом, описаним для Інтермедіату 43. МС (ІЕР) m/z 238,2 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 93

Трет-бутил-(8-хлор-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)карбамат

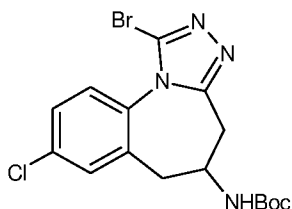


15

164 мг (0,48 ммоль) трет-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5) розчинили в 3 мл 1,4-діоксану й отриманий розчин нагрівали до 90 °С. Протягом 4 годин в атмосфері аргону додали 145 мг (2,41 ммоль) формілгідразиду. Потім реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом ще 8 годин і після охолодження до кімнатної температури розчинник випарували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметану:метанолу=95:5 як елюент. Таким чином отримали 145 мг (95 %) титульного продукту у формі білої твердої речовини. МС (ІЕР) m/z 335,1 ($M+H$)⁺.

25 Інтермедіат 94

Трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)карбамат



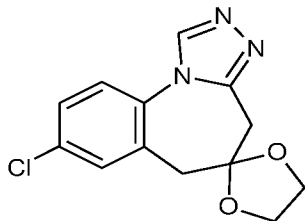
30 528 мг (1,58 ммоль) трет-бутил-(8-хлор-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Інтермедіат 93) розчинили в 35 мл THF. Додали 622 мг (3,5 ммоль) N-бромсукцинімиду й отриманий блідо-жовтий розчин преремішували в умовах рефлюксу протягом 60 хвилин при освітленні галогеновою лампою типу RH-500 (Tracop Electric). В цей час колір розчину спочатку став темнішим, а потім поступово став безбарвним. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметану:метанолу=97:3 як елюент. Таким чином отримали 592 мг (90 %) титульного продукту у формі білої твердої

35

речовини. МС (ІЕР) m/z 415,1 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 95

8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]

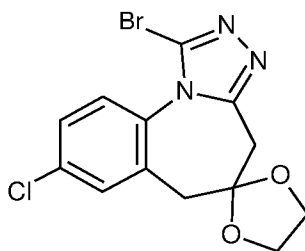


5

356,5 мг (1,405 ммоль) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) розчинили в 22 мл дихлорметану і додали 11 мкл (0,144 ммоль) трифтороцтової кислоти. В атмосфері аргону додали 249,4 мг (1,686 ммоль) триметилексонію тетрафторборату і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. В цей час 5-ма порціями при температурі рефлюксу протягом 4 годин додали 422,0 мг (7,027 ммоль) формілгідрозиду, потім реакційну суміш перемішували при температурі рефлюксу протягом 15 годин. Реакційну суміш сконцентрували, залишок розчинили в 22 мл діоксану і перемішували суміш при 80 °С протягом 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Таким чином отримали 248 мг (64 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 335,1 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 96

1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]

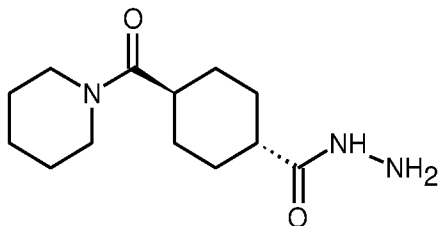


20

Титульний продукт отримали з 8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіну] (Інтермедіат 95) способом, описаним для Інтермедіату 94. МС (ІЕР) m/z 358,0 ($M+H$)⁺.

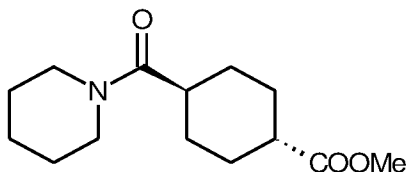
Інтермедіат 97

Транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид



30

а) Метил-транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбоксилат



35

Титульний продукт отримали з транс-4-(метоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти [Combi-Blocks Inc.] і піперидину способом, описаним для стадії а) одержання Інтермедіату 78.

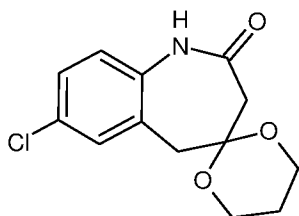
ГХ-МС (EI) m/z 253.

б) Транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідрозид
Титульний продукт отримали з метил-транс-4-(піперидин-1-іл
карбоніл)циклогексанкарбоксилату способом, описаним для стадії б) одержання Інтермедіату

5 78. ГХ-МС (EI) m/z 253.

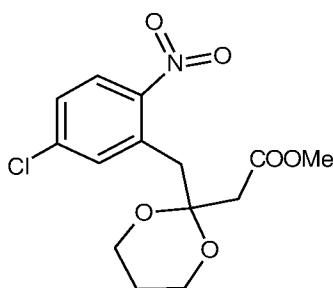
Інтермедіат 98

7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксан]-2(3H)-он



10

а) Метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксан-2-іл]ацетат

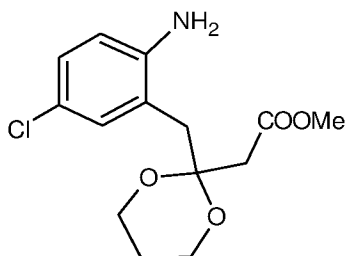


15

Титульний продукт отримали з метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Стадія б)
Способу В) одержання Інтермедіату 1) і 1,3-пропандіолу способом, описаним для Інтермедіату

41. МС (ІЕР) m/z 330,2 (M+H)⁺.

б) Метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксан-2-іл]ацетат



20

Титульний продукт отримали з метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксан-2-іл]ацетату
(Стадія а) одержання Інтермедіату 98) способом, описаним для Інтермедіату 42. МС (ІЕР) m/z
322,2 (M+Na)⁺.

25

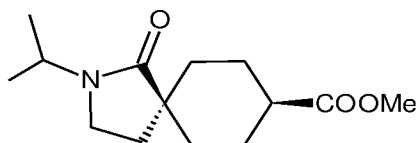
с) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксан]-2(3H)-он

Титульний продукт отримали з метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксан-2-іл]ацетату
(Стадія б) одержання Інтермедіату 98) способом, описаним для Інтермедіату 43. МС (ІЕР) m/z
268,1 (M+H)⁺.

Інтермедіат 99

30

Метил(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

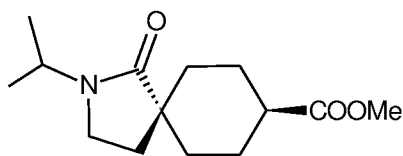


і

35

Інтермедіат 100

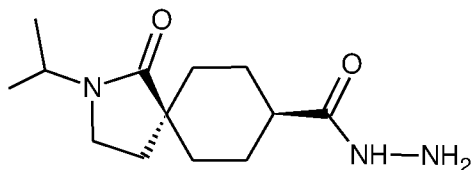
Метил(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат



Суміш 0,9 г (4,0 ммоль) диметил-транс-1-(2-оксоетил)циклогексан-1,4-дикарбоксилату [WO 2011/143150 A1, (05. 10. 2011) SANOFI], 40 мл 1,2-дихлоретану, 316 мкл (3,71 ммоль) ізопропіламіну і 637 мкл (11,1 ммоль) оцтової кислоти охолодили до 5 °С і до реакційної суміші додали 2,36 г (11,1 ммоль) натрію триацетоксиборогідриду з такою швидкістю, аби температура усередині реактора залишалася нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавили водою. рН суміші довели до 8 за допомогою додавання 10 %-вого розчину K₂CO₃, фази розділили й водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази послідовно промили 10 %-вим розчином K₂CO₃, водою й розсоллом, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок розчинили в 40 мл сухого THF і додали 330 мг (2,94 ммоль) трет-бутоксиду калію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім нейтралізували за допомогою додавання твердого CO₂. Після додавання води THF випарували й водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші циклогексан:етилацетат=45:55 як елюент і отримали 56 мг (6 %) метил(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 99) як першу фракцію і 172 мг (19 %) метил(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 100) як другу фракцію. ГХ-МС (EI) m/z 253.

Інтермедіат 101

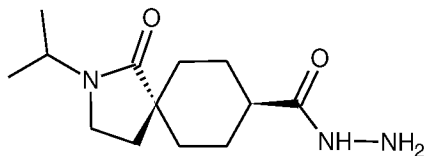
(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбогідразид



Титульну сполуку отримали з метил(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 99) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 253.

Інтермедіат 102

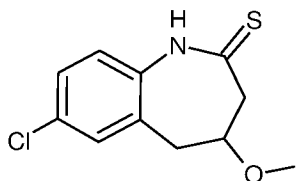
(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбогідразид



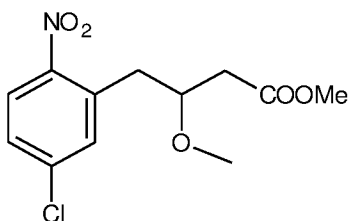
Титульну сполуку отримали з метил(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (Інтермедіат 100) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 253.

Інтермедіат 103

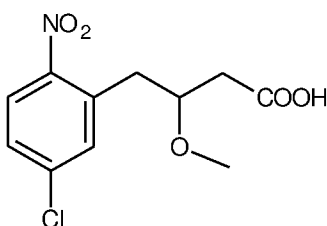
7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон



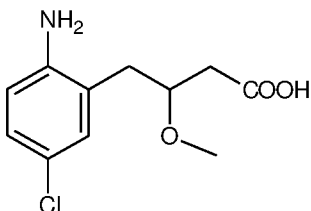
а) Метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-метоксибутаноат



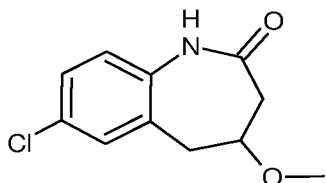
- Суміш 1,37 г (5 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-гідроксибутаноату (Інтермедіат 58), 90 мл дихлорметану, 1,4 г молекулярного сита 4А, 3,21 г (15 ммоль) 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну і 2,22 г (15 ммоль) триметилоксонію тетрафторборату перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год, потім профільтрували й твердий матеріал промили дихлорметаном. Фільтрат промили 3М розчином HCl і водою, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші циклогексан:етилацетат=65:35 як елюент і отримали 1,097 г (76 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 310,1 (M+Na)⁺.
- б) 4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-метоксибутанова кислота



- Суміш 0,52 г (1,8 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-метоксибутаноату (Стадія а) одержання Інтермедіату 103), 5 мл метанолу, 0,9 мл 4М розчину NaOH і 1,6 мл води перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім реакційну суміш підкисляли 1М розчином HCl. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили з одержанням 386 мг (78 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 296,1 (M+Na)⁺.
- с) 4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-метоксибутанова кислота



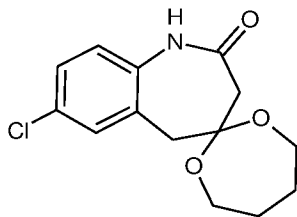
- Титульну сполуку отримали з 4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-метоксибутанової кислоти (Стадія б) одержання Інтермедіату 103) способом, описаним у Спосібі В одержання Інтермедіату 2. МС (ІЕР) m/z 244,1 (M+H)⁺.
- д) 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он



- Титульну сполуку отримали з 4-(2-аміно-5-хлорфеніл)-3-метоксибутанової кислоти (Стадія с) одержання Інтермедіату 103) способом, описаним для Інтермедіату 3. МС (ІЕР) m/z 226,1 (M+H)⁺.
- е) 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон
- Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) способом, описаним для Інтермедіату 23. МС (ІЕР) m/z 242,1 (M+H)⁺.

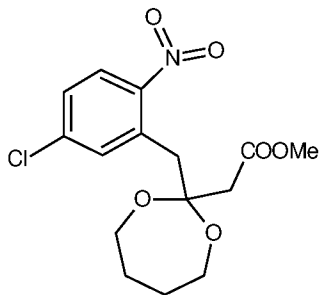
Інтермедіат 104

7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксепан]-2-(3H)-он



5

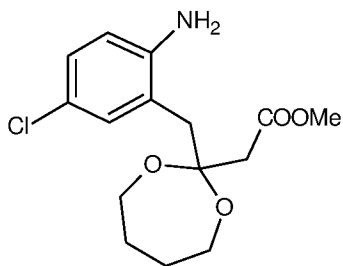
а) Метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксепан-2-іл]ацетат



10

Титульну сполуку отримали з метил-4-(5-хлор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Стадія b) Способу В одержання Інтермедіату 1) і 1,4-бутандіолу способом, описаним для Інтермедіату 41. МС (ІЕР) m/z 366,1 ($M+Na$)⁺.

b) Метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксепан-2-іл]ацетат



15

Титульну сполуку отримали з метил[2-(5-хлор-2-нітробензил)-1,3-діоксепан-2-іл]ацетату (Стадія а) одержання Інтермедіату 104) способом, описаним для Інтермедіату 42 і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

20

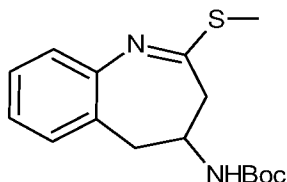
с) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксепан]-2(3H)-он

Титульну сполуку отримали з метил[2-(2-аміно-5-хлорбензил)-1,3-діоксепан-2-іл]ацетату (Стадія b) одержання Інтермедіату 104) способом, описаним для Інтермедіату 43. МС (ІЕР) m/z 282,1 ($M+H$)⁺.

Інтермедіат 105

25

Трет-бутил-[2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат

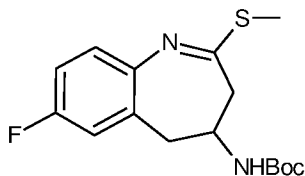


30

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 77) способом, описаним для Інтермедіату 5, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

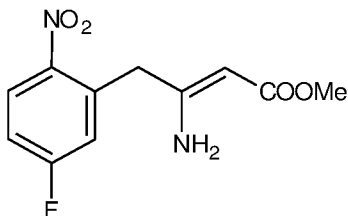
Інтермедіат 106

Трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат



5

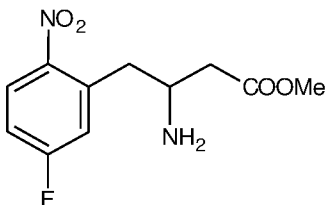
а) Метил-3-аміно-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бут-2-еноат



10

Титульну сполуку отримали з метил-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-3-оксобутаноату (Інтермедіат 89) способом, описаним для Стадії с) Способу В одержання Інтермедіату 1, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

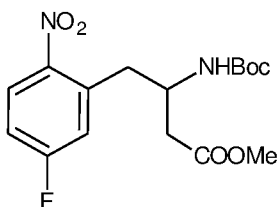
б) Метил-3-аміно-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бутаноат



15

Титульну сполуку отримали з метил-3-аміно-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бут-2-еноату (Стадія а) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним для Стадії d) Способу В одержання Інтермедіату 1, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

с) Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бутаноат

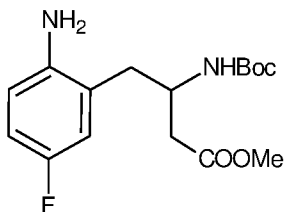


20

Титульну сполуку отримали з метил-3-аміно-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бутаноату (Стадія б) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним для Стадії е) Способу В одержання Інтермедіату 1. МС (ІЕР) m/z 379,1 (M+Na)⁺.

25

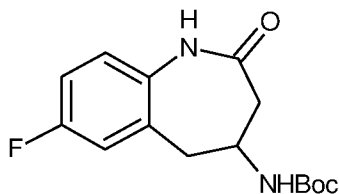
d) Метил-4-(2-аміно-5-фторфеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноат



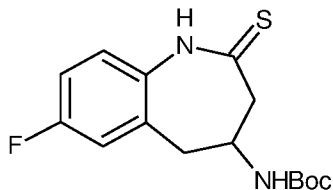
30

Титульну сполуку отримали з метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5-фтор-2-нітрофеніл)бутаноату (Стадія с) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним для Інтермедіату 31, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

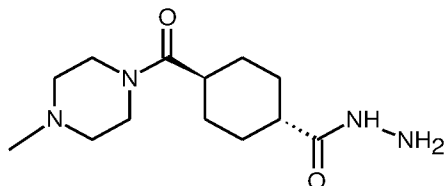
е) Трет-бутил-(7-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



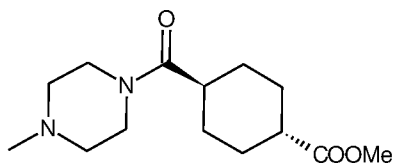
- 5 Титульну сполуку отримали з метил-4-(2-аміно-5-фторфеніл)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бутаноату (Стадія d) одержання Інтермедіату 106 способом, описаним для Інтермедіату 32. МС (ІЕР) m/z 317,1 ($M+Na$)⁺.
f) Трет-бутил-(7-фтор-2-іоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат



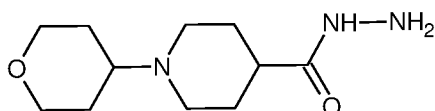
- 10 Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(7-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Стадія e) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним для Інтермедіату 33, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.
g) Трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамат
15 Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(7-фтор-2-іоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Стадія f) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним для Інтермедіату 5, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.
Інтермедіат 107
Транс-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]циклогексанкарбогідрозид



- а) Метил-транс-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]циклогексанкарбоксилат



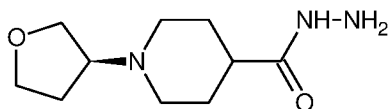
- 25 Титульну сполуку отримали з транс-4-(метоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти і 1-метилпіперазину способом, описаним для Стадії а) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.
b) Транс-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]циклогексанкарбогідрозид
Титульну сполуку отримали з метил-транс-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]циклогексанкарбоксилату (Стадія a) одержання Інтермедіату 107) способом, описаним для Стадії b) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.
Інтермедіат 108
1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-карбогідрозид



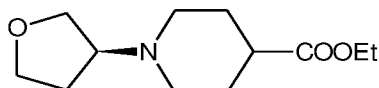
Титульну сполуку отримали з етил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-карбоксилату [WO 2016/138532 A1 (01.09.2016) VERSION CORPORATION] способом, описаним для Стадії b) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

Інтермедіат 109

1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбогідразид



а) Етил-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбоксилат



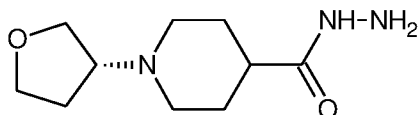
Суміш 1,93 г (7,97 ммоль) (3R)-тетрагідрофуран-3-іл-4-метилбензолсульфонату [WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG], 2,46 мл (15,9 ммоль) етилпіперидин-4-карбоксилату, 39 мл ацетонітрилу і 4,4 г (31,9 ммоль) K_2CO_3 перемішували при 70 °C протягом 24 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом. Отриману суміш промили водою і цю водну фазу відкинули. Органічний шар промили 1M розчином HCl і цю кислотну водну фазу підлучили 10 %-вим розчином K_2CO_3 , екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 91:9 як елюент з одержанням 603 мг (27 % титульної сполуки). ГХ-МС (EI) m/z 227.

б) 1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбогідразид

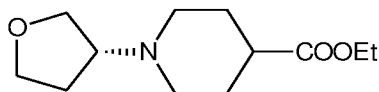
Титульну сполуку отримали з етил-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 109) способом, описаним для Стадії b) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

Інтермедіат 110

1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбогідразид



а) Етил-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбоксилат



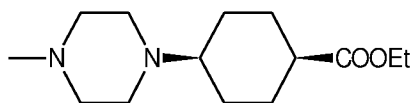
Титульну сполуку отримали з (3S)-тетрагідрофуран-3-іл-4-метилбензолсульфонату [WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG] способом, описаним для Стадії а) одержання Інтермедіату 109. ГХ-МС (EI) m/z 227.

б) 1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбогідразид

Титульну сполуку отримали з етил-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 110) способом, описаним для Стадії b) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

Інтермедіат 111

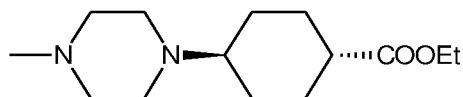
Етил-цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбоксилат



i

Інтермедіат 112

Етил-транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбоксилат



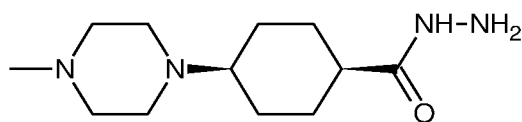
5

Суміш 1,27 мл (8 ммоль) етил-4-оксоциклогексанкарбоксилату, 887 мкл (8 ммоль) 1-метилпіперазину, 4 мл метанолу і 20 мл дихлорметану охолодили до 5 °С і до реакційної суміші додали 3,39 г (16 ммоль) натрію триацетоксиборогідриду з такою швидкістю, аби температура усередині реактора залишалася нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили в 1М розчині HCl і екстрагували дихлорметаном. Кислу водну фазу підлучили 10 %-вим водним розчином K₂CO₃ і екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 640 мг (30 %) сполук у формі суміші. ГХ-МС (EI) m/z 254.

10

Інтермедіат 113

Цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбогідразид

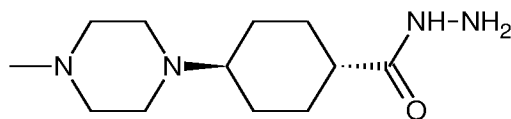


20

і

Інтермедіат 114

Транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбогідразид



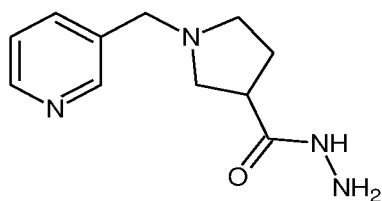
25

Титульну сполуку отримали з суміші етил-цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 111) і етил-транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 112) способом, описаним для Стадії b) одержання Інтермедіату 78. ГХ-МС (EI) m/z 240.

30

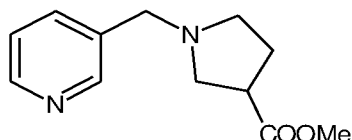
Інтермедіат 115

1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-карбогідразид



35

а) Метил-1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-карбоксилат



40

Титульну сполуку отримали з метилпіролідин-3-карбоксилату і піридин-3-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

b) 1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-карбогідразид

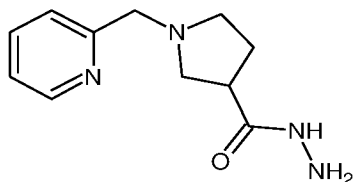
Титульну сполуку отримали з метил-1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-карбоксилату (Стадія

а) одержання Інтермедіату 115) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78. ГХ-МС (EI) m/z 220.

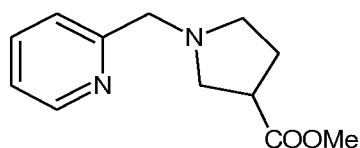
Інтермедіат 116

1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразид

5



а) Метил-1-(піридин-2-ілметил) піролідін-3-карбоксилат



10

Титульну сполуку отримали з метилпіролідін-3-карбоксилату і піридин-2-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112. МС (ІЕР) m/z 221,2 ($M+H$)⁺.

б) 1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразид

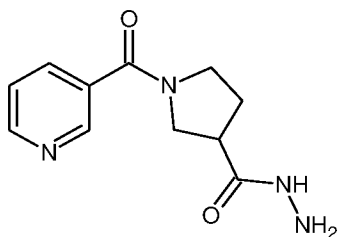
15

Титульну сполуку отримали з метил-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 116) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

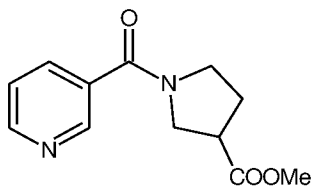
Інтермедіат 117

1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідін-3-карбогідразид

20



а) Метил-1-(піридин-3-ілкарбоніл) піролідін-3-карбоксилат



25

Титульну сполуку отримали з піридин-3-карбонової кислоти і метилпіролідін-3-карбоксилату способом, описаним для Стадії а) одержання Інтермедіату 78. МС (ІЕР) m/z 235,1 ($M+H$)⁺.

б) 1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідін-3-карбогідразид

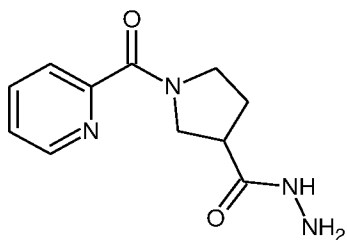
30

Титульну сполуку отримали з метил-1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 117) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78. ГХ-МС (EI) m/z 234.

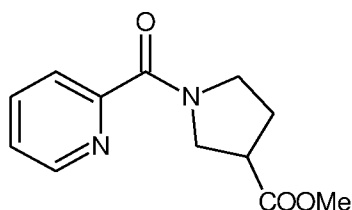
Інтермедіат 118

1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбогідразид

35



а) Метил-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбоксилат

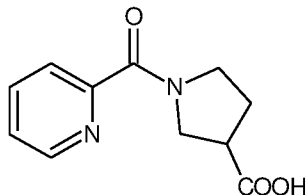


5

Титульну сполуку отримали з піридин-2-карбонової кислоти і метилпіролідін-3-карбоксилату способом, описаним для Стадії а) одержання Інтермедіату 78. МС (ІЕР) m/z 235,2 (M+H)⁺.

б) 1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбонова кислота

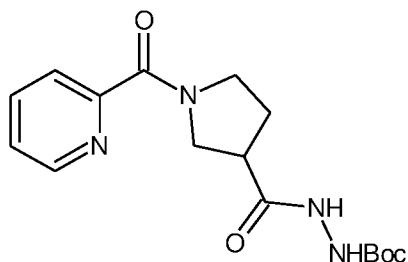
10



Титульну сполуку отримали з метил-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 118) способом, описаним для Інтермедіату 7. МС (ІЕР) m/z 221,1 (M+H)⁺.

15

с) Трет-бутил-2-{[1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-іл]карбоніл}гідразинкарбоксилат



20

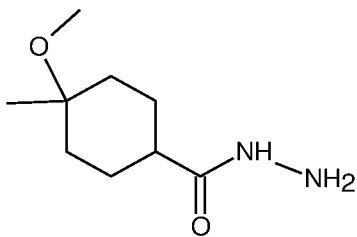
Титульну сполуку отримали з 1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбонової кислоти (Стадія б) одержання Інтермедіату 118) способом, описаним для Інтермедіату 54. МС (ІЕР) m/z 335,2 (M+H)⁺.

д) 1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-карбогідразид

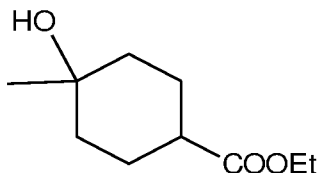
25

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-2-{[1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-3-іл]карбоніл}гідразинкарбоксилату (Стадія с) одержання Інтермедіату 118) способом, описаним для Інтермедіату 55, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення. Інтермедіат 119

4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідразид



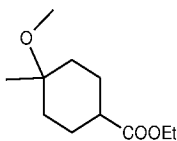
а) Етил-4-гідрокси-4-метилциклогексанкарбоксилат



5

У атмосфері аргону до перемішаного розчину 100 мл (220 ммоль) 2М триметилалюмінію в толуолі протягом 2,5 годин при -60°C додали розчин 8,7 мл (55 ммоль) етил-4-оксоциклогексанкарбоксилату в 50 мл толуолу. Після завершення додавання суміш перемішували при -60°C протягом 0,5 годин, потім дозволили їй нагрітися до -20°C протягом 2 годин. Реакційну суміш за 25-30 хвилин через канюлю додали до суміші, що мала температуру танення льоду, 180 мл етилацетату, 425 мл води, 75 мл концентрованої соляної кислоти і 100 г роздробленого льоду, при цьому температуру в реакторі підтримували на рівні нижче 10°C . Фази розділили, органічну фазу послідовно промили 400 мл води і 400 мл розсолу, висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували з одержанням 5,44 г (53 %) титульної сполуки. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 28:72. Цю суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

б) Етил-4-метокси-4-метилциклогексанкарбоксилат



20

У атмосфері аргону до перемішаної суміші 2,16 г (54 ммоль) 60 %-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі, 34 мл сухого THF, 200 мг (0,54 ммоль) тетрабутиламонію йодиду, 49 мг (0,72 ммоль) імідазолу і 3,36 мл (54 ммоль) йодометану протягом 30-40 хвилин при $20-25^{\circ}\text{C}$ додали розчин 3,36 г (18 ммоль) етил-4-гідрокси-4-метилциклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 119) у 21 мл сухого THF. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім охолодили до $0-5^{\circ}\text{C}$ і протягом 10 хвилин додали 2,28 мл (40 ммоль) оцтової кислоти. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім вилили в суміш 280 мл діетилового ефіру і 120 мл насиченого розчину NaHCO_3 . Фази розділили, органічну фазу промили розсолу, висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші н-гексан:етилацетат = 85:15 як елюент з одержанням 2,3 г (64 %) титульної сполуки. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 21:79.

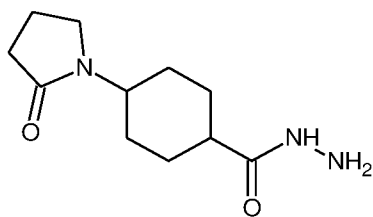
с) 4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозид

Титульну сполуку отримали з етил-4-метокси-4-метилциклогексанкарбоксилату (Стадія б) одержання Інтермедіату 119) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 21:79.

Інтермедіат 120

4-(2-оксопіролідін-1-іл)циклогексанкарбогідрозид

40

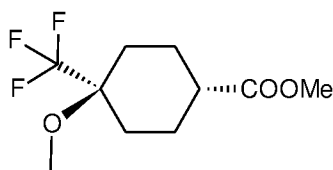


Титульну сполуку отримали з етил-4-(2-окспіролідін-1-іл)циклогексанкарбоксилату [WO2010/108052 A2 (20.03.2009) H. LUNDBECK A/S] способом, описаним для Інтермедіату 65, і використувували його на наступній стадії без додаткового очищення.

5

Інтермедіат 121

Метил-транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилат

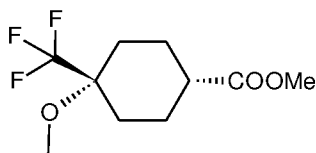


10

i

Інтермедіат 122

Метил-цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилат



15

У атмосфері аргону до перемішуваної суміші 573 мг (2,7 ммоль) 4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти, 5 мл сухого DMF і 5 мл сухого THF при 0 °C додали 324 мг (8,1 ммоль) 60 %-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 0,5 год, потім додали 1,18 мл (18,9 ммоль) йодометану і реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі додали 0,59 мл (9,45 ммоль) йодометану і продовжили перемішування протягом 5 годин. Реакцію погасили додаванням 9 мл 1М розчину соляної кислоти, потім розбавили суміш дихлорметаном і розділили фази. Органічну фазу промили насиченим розчином NaHCO₃, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші циклогексан:дихлорметан = 1:1 як елюент з одержанням 242 мг (37 %) метил-транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 121) у формі першої фракції і 277 мг (43 %) метил-цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 122) у формі другої фракції.

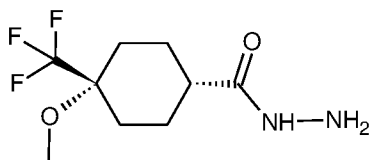
20

25

30

Інтермедіат 123

Цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідразид



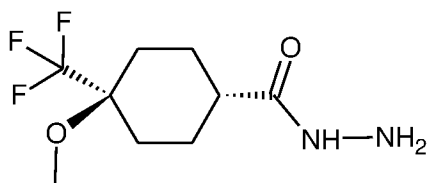
35

Титульну сполуку отримали з метил-цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 122) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 240.

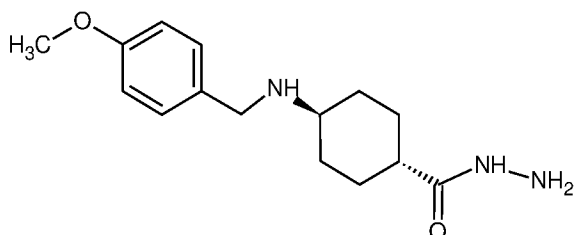
Інтермедіат 124

40

Транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідразид

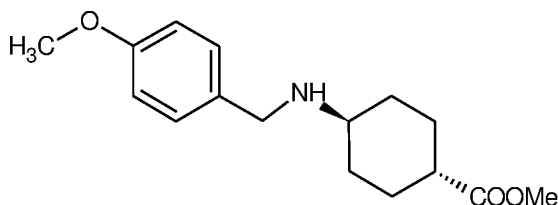


- 5 Титульну сполуку отримали з метил-транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилату (Інтермедіат 121) способом, описаним для Інтермедіату 65. ГХ-МС (EI) m/z 240.
Інтермедіат 125
Транс-4-[(4-метоксибензил)аміно]циклогексанкарбогідразид



10

- а) Метил-транс-4-[(4-метоксибензил)аміно]циклогексанкарбоксилат



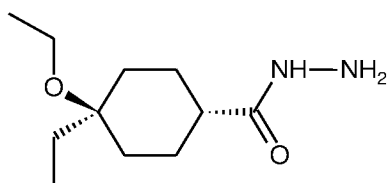
- 15 Суміш 2,0 г (10,3 ммоль) метил-транс-4-аміноциклогексанкарбоксилату гідрохлориду (Combi-Blocks), 20 мл 1,2-дихлоретану, 1,38 мл (11,4 ммоль) 4-метоксибензальдегіду і 1,12 мл (19,6 ммоль) оцтової кислоти охолодили до 5°C і до реакційної суміші додали 6,78 г (32,0 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію з такою швидкістю, аби температура усередині реактора залишалася нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при
20 кімнатній температурі протягом 20 годин, потім розбавили водою. рН суміші довели до 8 за допомогою додавання 10 %-вого розчину Na₂CO₃, фази розділили і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 1,48 г (52 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 278,2 (M+H)⁺.

- б) Транс-4-[(4-метоксибензил)аміно]циклогексанкарбогідразид

- 25 Титульну сполуку отримали з метил-транс-4-[(4-метоксибензил)аміно]циклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 125) способом, описаним для Інтермедіату 65, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

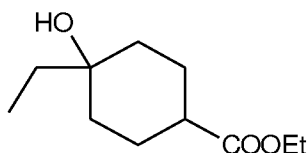
Інтермедіат 126

- 30 Транс-4-етокси-4-етилциклогексан-карбогідразид



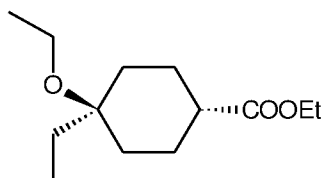
- а) Етил-4-етил-4-гідроксициклогексанкарбоксилат

35



Титульну сполуку отримали з етил-4-оксоциклогексанкарбоксилату і 25 %-вого розчину триетилалюмінію в толуолі способом, описаним для Стадії а) одержання Інтермедіату 119. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 27:73. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

б) Етил-транс-4-етокси-4-етилциклогексанкарбоксилат



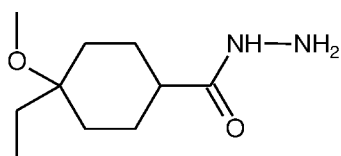
У атмосфері аргону до перемішуваної суміші 1,32 г (33 ммоль) 60 %-вої дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі, 22 мл сухого толуолу, 406 мг (1,1 ммоль) тетрабутиламонію йодиду і 2,85 мл (22 ммоль) етилтрифторметансульфонату протягом 30-40 хвилин при 20-25 °C додали розчин 2,2 г (11 ммоль) етил-4-етил-4-гідроксициклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 126) у 11 мл сухого толуолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім охолодили до 0-5 °C і вилили в суміш, що знаходилася при температурі танення льоду, 220 мл етилацетату, 110 мл насиченого розчину NaHCO_3 і 30 мл води. Суміш перемішували при 5 °C протягом 0,5 години, потім при кімнатній температурі протягом 20 годин. Фази розділили, органічну фазу промили розсолем, висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші н-гексан:етилацетат = 94:6 як елюент з одержанням 1,77 г (71 %) титульної сполуки. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 3:97.

с) Транс-4-етокси-4-етилциклогексан-карбогідразид

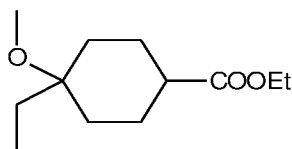
Титульну сполуку отримали з етил-4-етокси-4-етилциклогексанкарбоксилату (Стадія б) одержання Інтермедіату 126) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 3:97. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Інтермедіат 127

4-етил-4-метоксициклогексан-карбогідразид



а) Етил-4-метокси-4-етилциклогексанкарбоксилат



Титульну сполуку отримали з етил-4-етил-4-гідроксициклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 126) і метилтрифторметансульфонату способом, описаним для Стадії б) Одержання Інтермедіату 126. За результатами ^1H -ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 19:81.

б) 4-етил-4-метоксициклогексан-карбогідразид

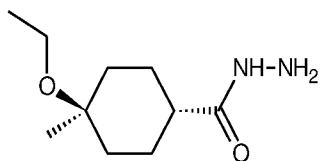
Титульну сполуку отримали з етил-4-метокси-4-етил-циклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 127) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ^1H -

ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 20:80. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

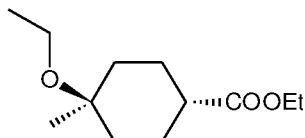
Інтермедіат 128

Транс-4-етокси-4-метилциклогексанкарбогідразид

5



а) Етил-транс-4-етокси-4-метилциклогексанкарбоксилат



10

Титульну сполуку отримали з етил-4-гідрокси-4-метилциклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 119) і етилтрифторметансульфонату способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 126. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш

15

цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 4:96.

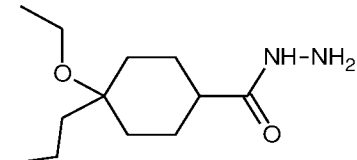
б) Транс-4-етокси-4-метилциклогексанкарбогідразид

Титульну сполуку отримали з етил-4-метокси-4-етил-циклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 128) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 7:93. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

20

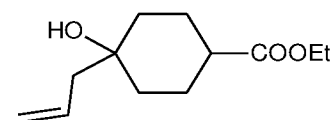
Інтермедіат 129

4-етокси-4-пропілциклогексанкарбоксилат



25

а) Етил-4-гідрокси-4-(проп-2-ен-1-іл)циклогексанкарбоксилат



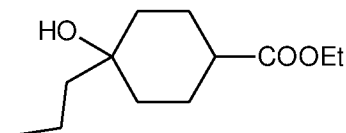
30

До розчину 11,9 мл (12,76 г, 75,0 ммоль) етил-4-оксоциклогексанкарбоксилату в 225 мл THF додали 188 мл 25 %-вого розчину хлориду амонію і 9,81 г (150 ммоль) порошкоподібного цинку. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім по краплях протягом 20 хвилин додали 9,7 мл (13,56 г, 112,0 ммоль) алілброміду. У кінці додавання температура реакційної суміші зросла до 42-43 °С. Суміш перемішували при температурі доквілля протягом 4 годин, потім вилили в суміш 180 мл води і 750 мл етилацетату. Після додавання 30 мл 1,0М розчину соляної кислоти фази розділили, органічну фазу промили 2x375 мл розсолу, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 15,39 г (96 %) титульної сполуки. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 60:40.

35

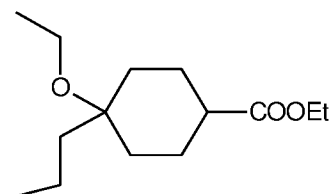
40

б) Етил-4-гідрокси-4-пропілциклогексанкарбоксилат



Суміш 14,86 г (70 ммоль) етил-4-гідрокси-4-(проп-2-ен-1-іл)циклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 129), 250 мл THF і 1,49 г 10 % Pd на вуглеці гідрогенізували. Після завершення реакції суміш профільтрували через целіт і промили 3х25 мл THF. Фільтрат сконцентрували та із залишку випарували 3х100 мл дихлорметану з одержанням 14,89 г (99 %) титульної сполуки, яку використовували без подальшого очищення.

с) Етил-4-етокси-4-пропілциклогексанкарбоксилат



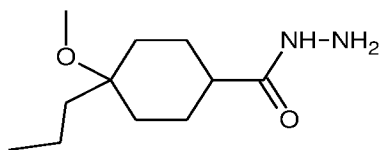
Титульну сполуку отримали з етил-4-гідрокси-4-пропілциклогексанкарбоксилату (Стадія б) одержання Інтермедіату 129) і етилтрифторметансульфонату способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 126. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 16:84.

д) 4-етокси-4-пропілциклогексанкарбогідразид

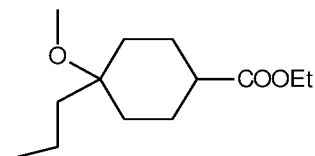
Титульну сполуку отримали з етил-4-етокси-4-пропілциклогексанкарбоксилату (Стадія с) одержання Інтермедіату 129) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 16:84. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Інтермедіат 130

4-метокси-4-пропілциклогексанкарбогідразид



а) Етил-4-метокси-4-пропілциклогексанкарбоксилат



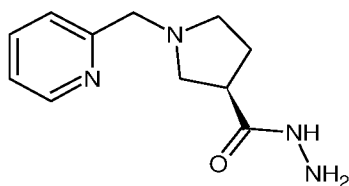
Титульну сполуку отримали з етил-4-гідрокси-4-пропілциклогексанкарбоксилату (Стадія б) одержання Інтермедіату 129) і метилтрифторметансульфонату способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 126. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 57:43.

б) 4-метокси-4-пропілциклогексанкарбогідразид

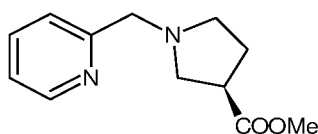
Титульну сполуку отримали з етил-4-метокси-4-пропілциклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 130) способом, описаним для Інтермедіату 65. За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії вона являла собою суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 57:43. Цю суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Інтермедіат 131

(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-карбогідразид



а) Метил(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбоксилат



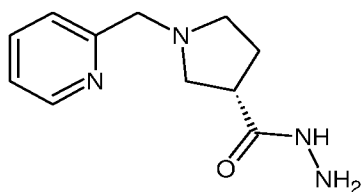
5 Титульну сполуку отримали з метил-(3R)-піролідін-3-карбоксилату і піридин-2-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112. МС (ІЕР) m/z 221,1 (M+H)⁺.

б) (3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид

Титульну сполуку отримали з метил-(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 131) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

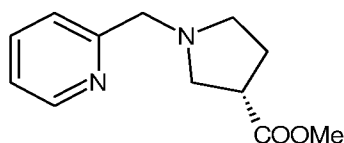
Інтермедіат 132

(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид



15

а) Метил(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбоксилат



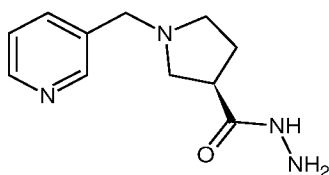
20 Титульну сполуку отримали з метил-(3S)-піролідін-3-карбоксилату і піридин-2-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112. МС (ІЕР) m/z 221,1 (M+H)⁺.

б) (3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид

Титульну сполуку отримали з метил-(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 132) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

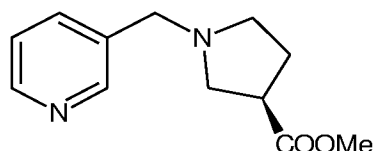
Інтермедіат 133

(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид



30

а) Метил-(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбоксилат



35 Титульну сполуку отримали з метил-(3R)-піролідін-3-карбоксилату і піридин-3-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112. МС (ІЕР) m/z 221,1 (M+H)⁺.

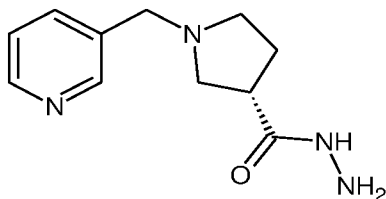
б) (3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид

Титульну сполуку отримали з метил-(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 133) способом, описаним для Стадії б) одержання

Інтермедіату 78, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

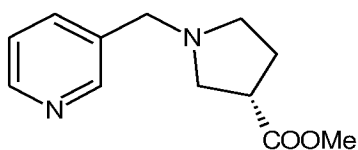
Інтермедіат 134

(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид



5

а) Метил-(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбоксилат



10

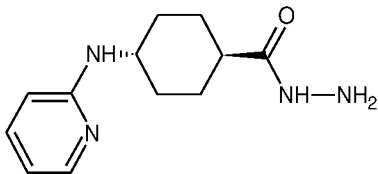
Титульну сполуку отримали з метил-(3S)-піролідін-3-карбоксилату і піридин-3-карбальдегіду способом, описаним для Інтермедіатів 111 і 112. МС (ІЕР) m/z 221,1 (M+H)⁺.

б) (3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідрозид

Титульну сполуку отримали з метил-(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 134) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

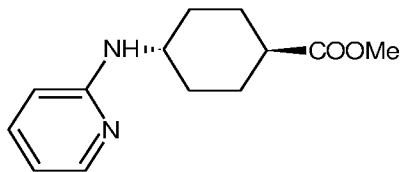
Інтермедіат 135

Транс-4-(піридин-2-іламіно)циклогексанкарбогідрозид



20

а) Метил-транс-4-(піридин-2-іламіно)циклогексанкарбоксилат



25

Суміш 1,5 г (7,745 ммоль) метил-транс-4-аміноциклогексанкарбоксилату гідрохлориду, 4 мл (46,5 ммоль) 2-фторпіридину і 1,35 мл (7,75 ммоль) DIPEA перемішували при 125 °С в стійкому проти тиску скляному реакторі протягом 20 годин, потім охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавили 20 мл етилацетату, промили 2x30 мл води і насиченим розчином NaCl, органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 325 мг (18 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 235,1 (M+H)⁺.

30

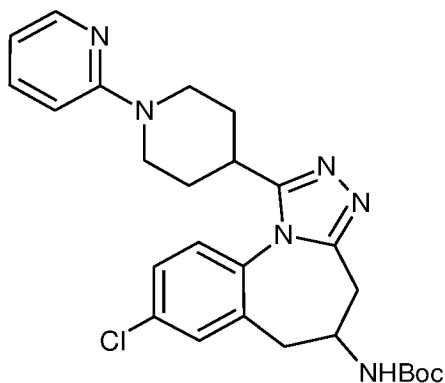
б) Транс-4-(піридин-2-іламіно)циклогексанкарбогідрозид

Титульну сполуку отримали з метил-транс-4-(піридин-2-іламіно)циклогексанкарбоксилату (Стадія а) одержання Інтермедіату 135) способом, описаним для Стадії б) одержання Інтермедіату 78, і використовували його на наступній стадії без додаткового очищення.

35

Приклад 1

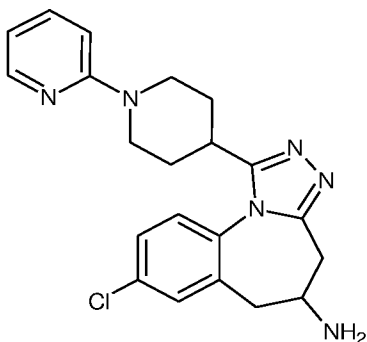
трет-бутил-[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



Суміш 236 мг (0,72 ммоль) трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4), 15 мл ксилолу і 190 мг (0,86 ммоль) 1-(піридин-2-іл)піперидин-4-карбогідразиду [D. M. Beal et al., Tetrahedron Lett 2011, 52:5913-5917] перемішували в атмосфері аргону протягом 24 годин, потім реакційну суміш сконцентрували і залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Таким чином отримали 200 мг (56 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 495,3 (M+H)⁺.

Приклад 2

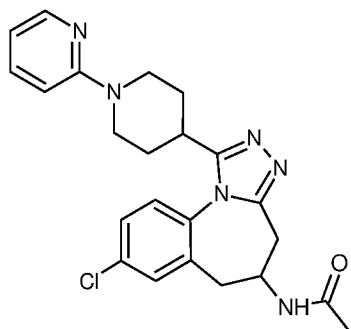
8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



До розчину 200 мг (0,4 ммоль) трет-бутил-[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Приклад 1) в 10 мл етилацетату додали 5 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті й перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додали діетиловий ефір і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили діетиловим ефіром і висушили. Продукт розчинили в суміші дихлорметану і насиченого розчину NaHCO₃, після перемішування протягом однієї години фази розділили й водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 4:1 як елюент. Таким чином отримали 96 мг (61 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 395,3 (M+H)⁺.

Приклад 3

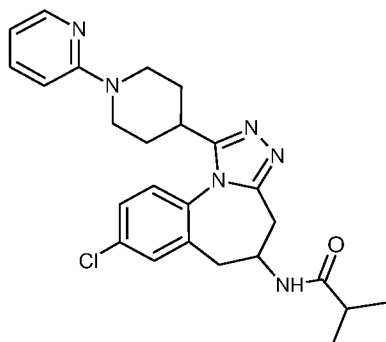
N-[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]ацетамід



Суміш 43 мг (0,1 ммоль) 8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 2), 1 мл піридину і 82 мкл (0,9 ммоль) оцтового ангідриду перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім до реакційної суміші додали 5 мл води та екстрагували три рази 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 23 мг (48 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 437,2 (M+H)⁺.

Приклад 4

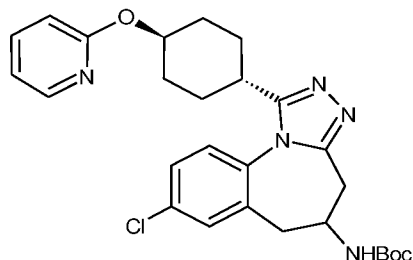
N-[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-метилпропанамід



До суміші 62 мг (0,157 ммоль) 8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 2), 10 мл дихлорметану і 40 мкл (0,23 ммоль) DIPEA додали 24 мкл (0,23 ммоль) ізобутирилхлориду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном, промили водою, органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок кристалізували гексаном з одержанням 60 мг (82 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 465,2 (M+H)⁺.

Приклад 5

Трет-бутил-[8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



Спосіб А)

Суміш 2,26 г (6,9 ммоль) трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4), 140 мл ксилолу і 1,96 г (8,33 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду [WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.] кип'ятили із зворотним холодильником протягом 20 годин в атмосфері аргону, потім сконцентрували і залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з

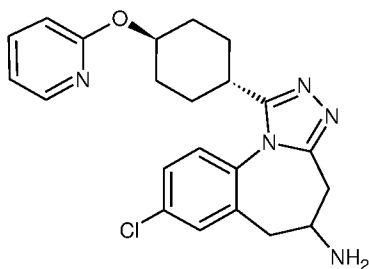
використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Таким чином отримали 2,76 г (78 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 510,2 (M+H)⁺.

Спосіб В

До суміші 3,75 г (11 ммоль) трет-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5), 110 мл ксилолу і 2,97 г (12,2 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду в атмосфері аргону додали 0,1 мл концентрованої соляної кислоти і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 годин, після чого сконцентрували й залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Таким чином отримали 3,42 г (61 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 510,2 (M+H)⁺.

Приклад 6

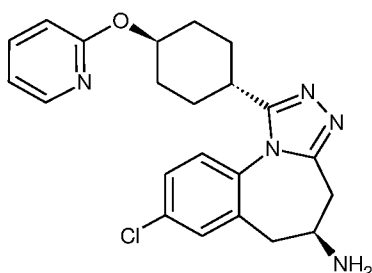
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



До суміші 2,76 г (5,41 ммоль) трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 5), 100 мл етилацетату і 100 мл етанолу додали 50 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додали діетиловий ефір і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Продукт, що випав в осад, профільтрували, промили діетиловим ефіром і висушили. Продукт розчинили в суміші дихлорметану й насиченого розчину NaHCO₃. Після перемішування протягом однієї години фази розділили й водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Таким чином отримали 1,85 г (83 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 410,2 (M+H)⁺.

Приклад 7

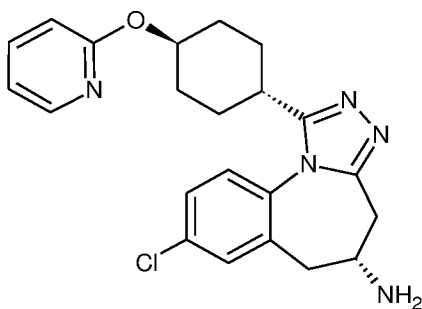
(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



і

Приклад 8

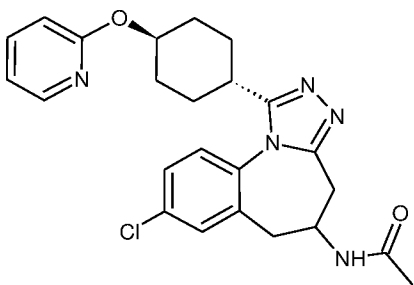
(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульні продукти отримали з рацемічної суміші 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRALPAK ІА з препаративною 20 мкм стаціонарною фазою, 2,5х20 см; F=15 мл/хв, елюент: суміш н-гексан:ЕtОН=8:2+0,3 % діетиламіну; ізократична, t=25 °С) з одержанням (5S) енантіомеру (T_r 11,7 хв; $[\alpha]_D^{25} = -21,1^\circ$ (с=0,1; метанол); Приклад 7) і (5R) енантіомеру (T_r 14,9 хв; $[\alpha]_D^{25} = +14,5^\circ$ (с=0,1; метанол); Приклад 8). Абсолютну конфігурацію сполук визначили способом спектроскопії коливального кругового дихроїзму (VCD; від англ.: vibrational circular dichroism) і за допомогою ^1H -ЯМР спектроскопії синтезованих з них діастереомерних пар.

Приклад 9

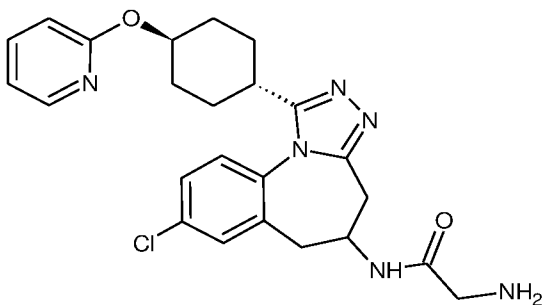
N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}ацетамід



Суміш 82 мг (0,2 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 2 мл піридину і 190 мкл (2,0 ммоль) оцтового ангідриду перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім до реакційної суміші додали 5 мл води та екстрагували три рази 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 67 мг (74 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 452,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 10

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}гліцинамід



а) трет-бутил-[2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}аміно)-2-оксоетил]карбамат

Суміш 87 мг (0,21 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 3 мл DMF, 40 мг (0,23 ммоль) Вос-

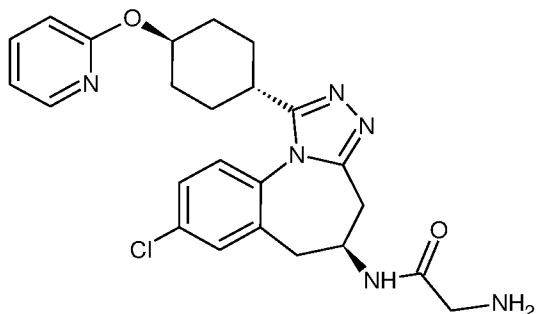
гліцину, 95 мг (0,25 ммоль) HBTU і 44 мкл (0,32 ммоль) ТЕА перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім реакційну суміш сконцентрували і до залишку додали насичений розчин NaHCO_3 . Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою і висушили. Таким чином отримали 91 мг (76 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 567,3 ($M+H$)⁺.

5 б) N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}гліцинамід

До суміші 90 мг (0,16 ммоль) трет-бутил-[2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}аміно)-2-оксоетил]карбамату (Стадія а) Прикладу 10), 5 мл етилацетату і 5 мл етанолу додали 2 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили в суміші дихлорметану й насиченого розчину NaHCO_3 , після перемішування протягом однієї години фази розділили, водну фазу екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 49 мг (66 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 467,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 11

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}гліцинамід



20

а) трет-бутил-[2-({(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}аміно)-2-оксоетил]карбамат

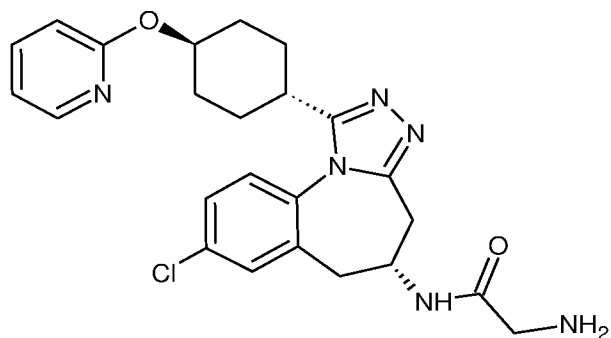
Титульний продукт отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 567,2 ($M+H$)⁺.

б) N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}гліцинамід

Титульний продукт отримали з трет-бутил-[2-({(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}аміно)-2-оксоетил]карбамату (Стадія а) Прикладу 11) способом, описаним для Стадії б) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{25} = -33,2^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 467,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 12

35 N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}гліцинамід



40 а) трет-бутил-[2-({(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}аміно)-2-оксоетил]карбамат

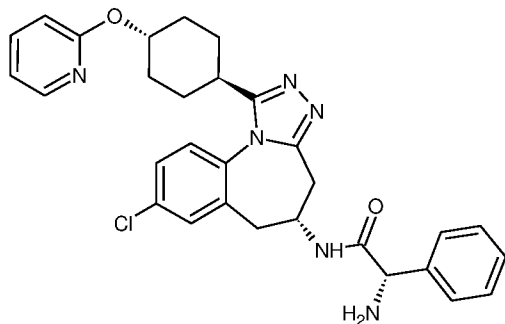
Титульний продукт отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 567,2 (M+H)⁺.

5 б) N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)гліцинамід

Титульний продукт отримали з трет-бутил-[2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно]-2-оксоетил]карбамату (Стадія а) Прикладу 12) способом, описаним для Стадії б) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 467,2 (M+H)⁺.

10 Приклад 13

(2S)-2-аміно-N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-фенілацетамід



15

а) трет-бутил-[(1S)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

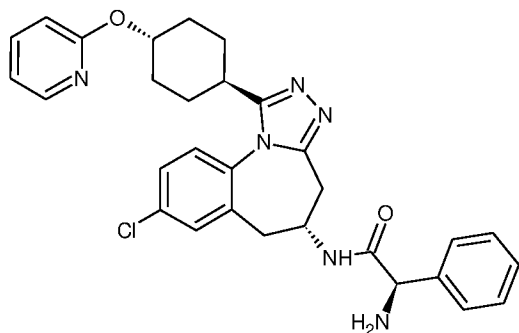
Титульний продукт отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і Вос-Phg-ОН способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 643,2 (M+H)⁺.

20 б) (2S)-2-аміно-N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-фенілацетамід

Титульний продукт отримали з трет-бутил-[(1S)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)-2-оксо-1-фенілетил]карбамату (Стадія а) Прикладу 13) способом, описаним для Стадії б) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 543,2 (M+H)⁺.

Приклад 14

30 (2R)-2-аміно-N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-фенілацетамід



а) трет-бутил-[(1R)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

35 Титульний продукт отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і Вос-D-Phg-ОН способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 643,2 (M+H)⁺.

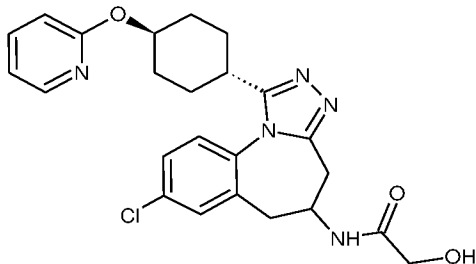
б) (2R)-2-аміно-N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-фенілацетамід

40 Титульний продукт отримали з трет-бутил-[(1R)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-

ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)аміно)-2-оксо-1-фенілетил]карбамату (Стадія а) Прикладу 14) способом, описаним для Стадії b) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 543,2 (M+H)⁺.

Приклад 15

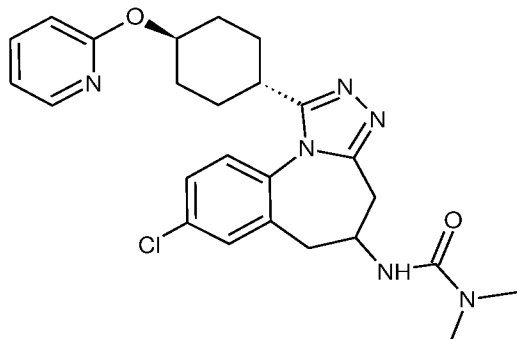
- 5 N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]-2-гідроксіацетамід



- 10 0,10 г (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) розчинили в 5 мл DMF, потім додали 0,10 г (0,27 ммоль) HBTU, 0,17 мл (1,22 моль) триетиламіну і 0,02 г (0,27 ммоль) гідроксіоцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчин сконцентрували, до залишку додали 20 мл насиченого розчину NaHCO₃, двічі екстрагували 20
- 15 мл дихлорметану, об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1 як елюент. Очікуваний продукт кристалізували за допомогою розтирання з діетиловим ефіром з одержанням 0,07 г (62 %) титульного продукту. РХ-МС (ІЕР) m/z 468,2 (M+H)⁺.

20 Приклад 16

- 3-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]-1,1-диметилсечовина

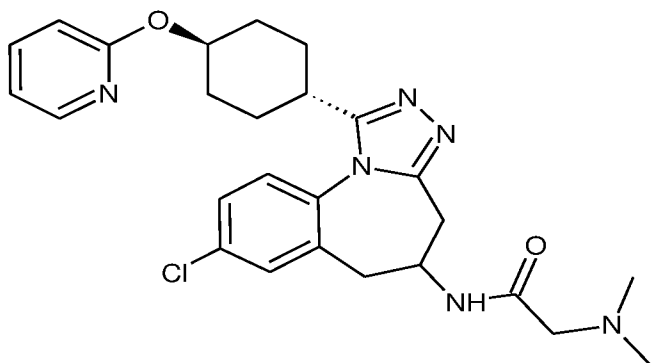


25

- До перемішаного розчину 37 мг (0,23 ммоль) 1,1-карбонілдіімідазолу і 3 мл дихлорметану по краплях додали розчин 94 мг (0,23 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) в 3 мл DMF і 20 мкл DIPEA і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до суміші по краплях додали 1 мл 2М розчину диметиламіну в THF і перемішували суміш протягом наступних 2 годин при кімнатній температурі, потім сконцентрували. Залишок розчинили в 20 мл етилацетату і промили насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші гідроксид амонію:1,4-діоксан:етанол = 1:40:1 як елюент. Таким
- 30
- 35 чином отримали 22 мг (20 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 481,2 (M+H)⁺.

Приклад 17

- N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]-N²,N²-диметилгліцинамід

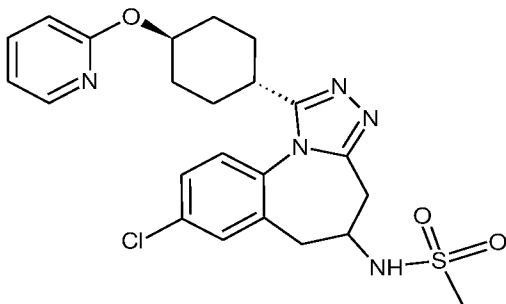


Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) способом, описаним у Прикладі 16.

5 PX-МС (ІЕР) m/z 495,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 18

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамід



10

До розчину 200 мг (0,49 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 10 мл дихлорметану і 84 мкл (0,6 ммоль) триетиламіну додали 46 мкл (0,6 ммоль) метансульфонілхлориду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім до реакційної суміші додали ще 84 мкл (0,6 ммоль) триетиламіну і 46 мкл (0,6 ммоль) метансульфонілхлориду і перемішували її при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього реакційну суміш розбавили дихлорметаном, промили насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl , органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким

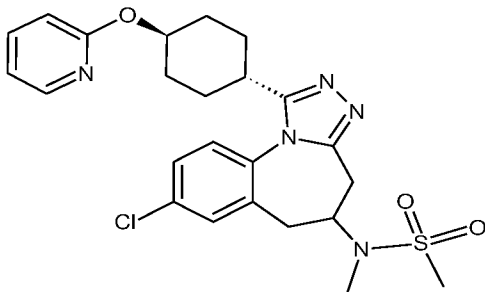
15

20

Приклад 19

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонамід

25



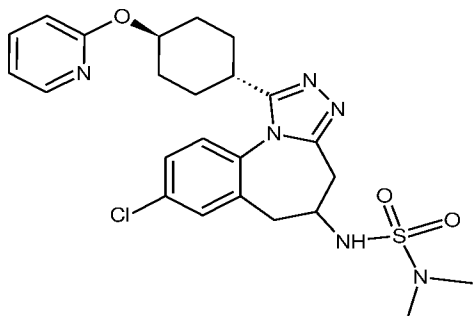
До розчину 50 мг (0,1 ммоль) N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамід (Приклад 18) в 10 мл DMF додали 10 мг (0,25 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додали 15 мкл (0,24 ммоль) йодометану і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім до

30

реакційної суміші додали ще 10 мг гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і 15 мкл йодометану і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 33 мг (65 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 502,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 20

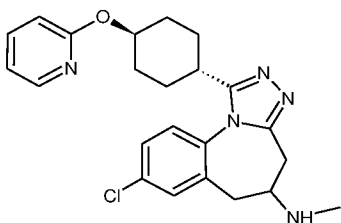
N'-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-N,N-диметилсульфамід



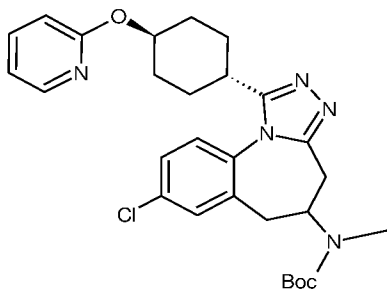
До розчину 82 мг (0,2 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 5 мл дихлорметану і 35 мкл (0,25 ммоль) триетиламіну додали 25 мкл (0,23 ммоль) N,N-диметилсульфамойл хлориду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім додали ще 35 мкл триетиламіну і 25 мкл N,N-диметилсульфамойл хлориду і суміш перемішували при 40 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном, промили насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl , органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 38 мг (37 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 517,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 21

8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



а) трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метилкарбамат



До розчину 98 мг (0,19 ммоль) трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 5) в 10 мл DMF додали 20 мг (0,5 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і реакційну суміш

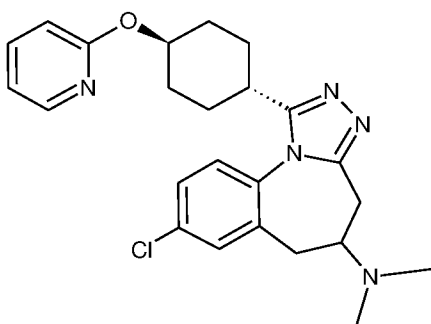
перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім додали 30 мкл (0,48 ммоль) йодометану і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім до реакційної суміші додали ще 20 мг гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і 30 мкл йодометану й перемішували її при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 58 мг (58 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 524,3 ($M+H$)⁺.

b) 8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульний продукт отримали з трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метилкарбамату (Стадія а) Прикладу 21) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 424,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 22

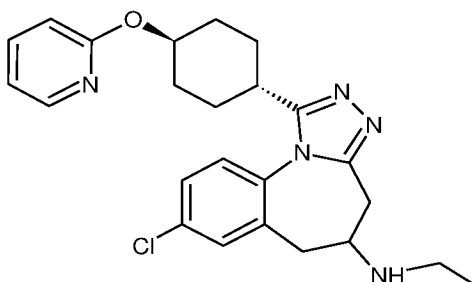
8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



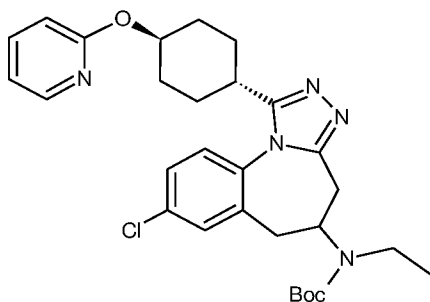
До розчину 100 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 15 мл метанолу, 182 мкл (2,44 ммоль) 37 %-вого формальдегіду і 28 мкл (0,488 ммоль) оцтової кислоти при охолодженні до температури танення льоду додали 168 мг (0,79 ммоль) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім до реакційної суміші додали 10 мл насиченого розчину NaHCO_3 і сконцентрували її. До залишку додали 30 мл води та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 68 мг (64 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 438,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 23

8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



a) трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}етилкарбамат



Титульний продукт отримали з трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 5) і етильодату

5 способом, описаним для Стадії а) Прикладу 21.

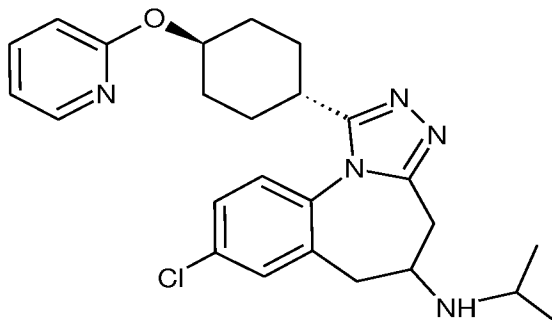
b) 8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульний продукт отримали з трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}етилкарбамату (Стадія а) Прикладу 23) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 438,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 24

8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



15

До суміші 0,5 г (1,22 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6), 50 мл 1,2-дихлоретану, 0,45 мл (6,13 ммоль) ацетону і 134 мкл (2,34 ммоль) оцтової кислоти малими порціями при охолодженні водою, що знаходилася при температурі танення льоду, додали 0,8 г (3,77 ммоль) NaBH(OAc)₃ і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім до реакційної суміші додали 50 мл води, рН довели до 12 5 %-вим розчином NaOH і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Таким чином отримали 0,434 г (79 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

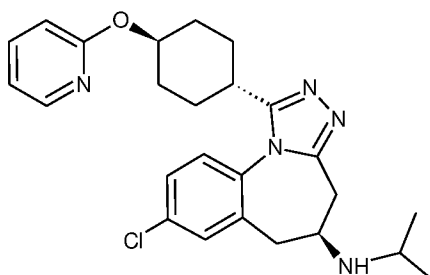
20

25

Приклад 25

(5S)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

30



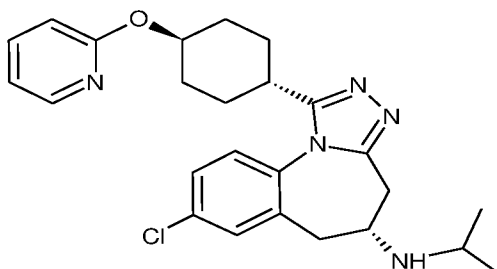
Титульний продукт отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) способом, описаним у

Прикладі 24. $[\alpha]_D^{25} = -29,3^\circ$ ($c=0,1$; метанол); МС (ІЕР) m/z 452,3 ($M+H$) $^+$.

Приклад 26

(5R)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

5

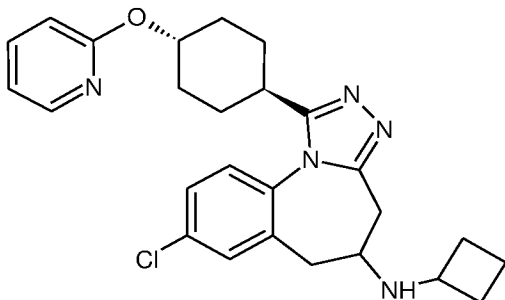


Титульний продукт отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{25} = +30,7^\circ$ ($c=0,1$; метанол); МС (ІЕР) m/z 452,3 ($M+H$) $^+$.

10

Приклад 27

8-хлор-N-циклобутил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



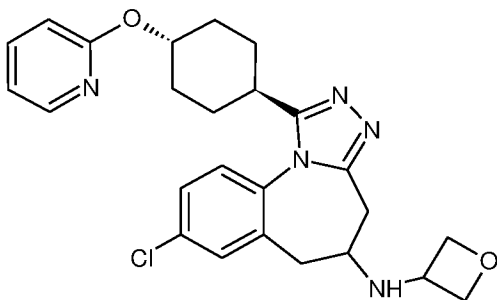
15

Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) і циклобутанолу способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 464,2 ($M+H$) $^+$.

20

Приклад 28

8-хлор-N-(оксетан-3-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



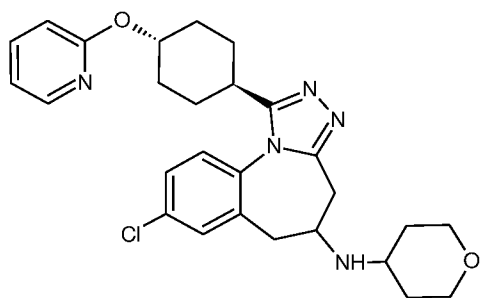
25

Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) і оксетан-3-ону способом, описаним у Прикладі 24. РХ-МС (ІЕР) m/z 466,2 ($M+H$) $^+$.

Приклад 29

8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

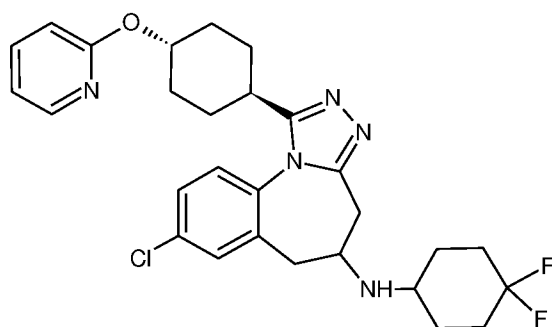
30



Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) і тетрагідро-4Н-піран-4-ону способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 30

8-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



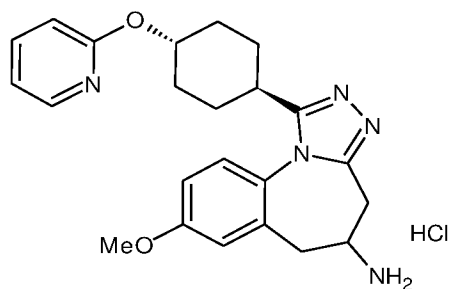
10

Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 6) і 4,4-дифторциклогексанону способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 528,2 (M+H)⁺.

15

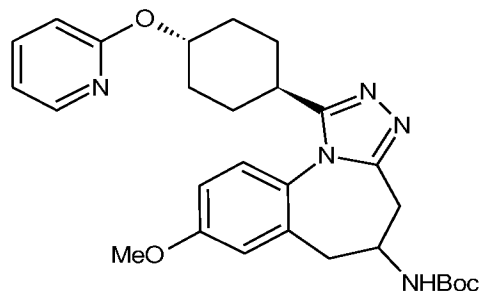
Приклад 31

8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлорид



20

а) трет-бутил-{8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат



25

Суміш 113 мг (0,35 ммоль) трет-бутил-(7-метокси-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-

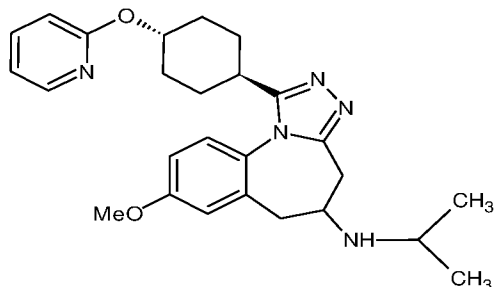
бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 15), 91 мг (0,39 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду і 2 мл 1,4-діоксану перемішували при 120 °С протягом 2 годин при опроміненні мікрохвилями (200 Вт), потім додали 80 мг (0,35 ммоль) бензоату срібла й перемішували реакційну суміш за тих самих умов протягом ще 2 годин. Реакційну суміш профільтрували через целіт, промили дихлорметаном і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=96:4 як елюент. Таким чином отримали 103 мг (58 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 506,3 (M+H)⁺.

b) 8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлорид

Суміш 103 мг (0,2 ммоль) трет-бутил-{8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Стадія а) Прикладу 31) і 3 мл розчину хлористого водню в етилацетаті перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Кристали, що випали в осад, відфільтрували й промили етилацетатом. Таким чином отримали 65,4 мг (79 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 406,2 (M+H)⁺.

Приклад 32

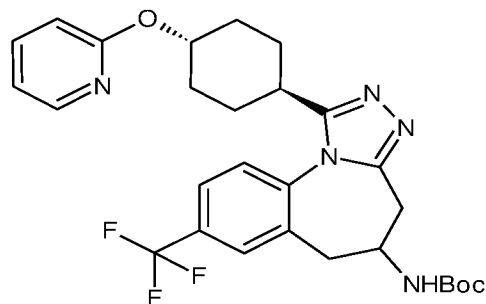
8-метокси-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульний продукт отримали з 8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлориду (Приклад 31) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 448,3 (M+H)⁺.

Приклад 33

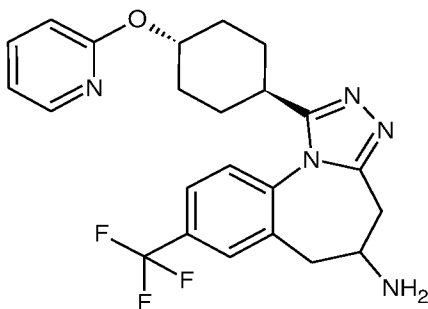
трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат



0,46 г (1,22 ммоль) трет-бутил-[2-(метилсульфаніл)-7-(трифторметил)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 50) розчинили в 30 мл ксилолу і до розчину додали 0,45 г (1,83 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду. До реакційної суміші додали краплю концентрованої соляної кислоти й суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин сконцентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Фракції, що містили очікуваний продукт, сконцентрували й кристалізували продукт за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,52 г (78 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 544,2 (M+H)⁺.

Приклад 34

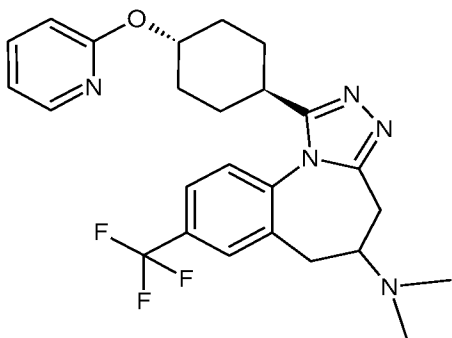
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлорид



0,52 г (0,95 ммоль) трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 33) розчинили в 30 мл етилацетату і потім при охолодженні водою при температурі танення льоду додали 10 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім додали 30 мл діетилового ефіру і суміш знову охолодили в бані з водою при температурі танення льоду. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили діетиловим ефіром і висушили. Таким чином отримали 0,39 г (86 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 444,2 (M+H)⁺. Продукт використовували в подальших реакціях як вільну основу.

Приклад 35

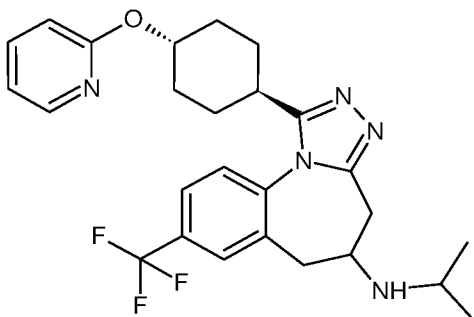
N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульний продукт отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 34) способом, описаним у Прикладі 22. МС (ІЕР) m/z 472,2 (M+H)⁺.

Приклад 36

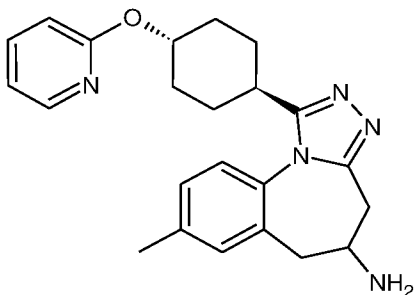
N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



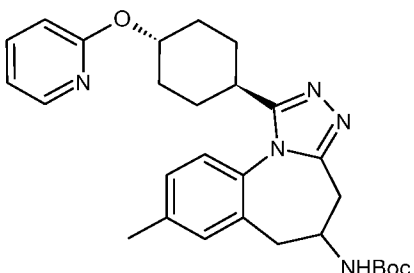
Титульний продукт отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 34) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 486,2 (M+H)⁺.

Приклад 37

8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



- 5 а) трет-бутил-{8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат



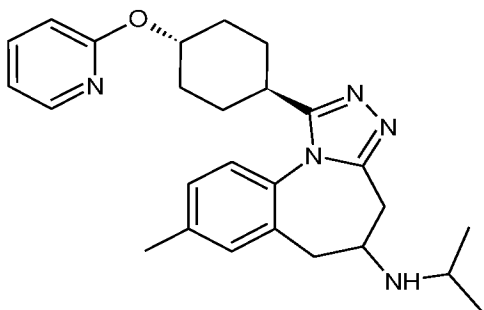
10 Суміш 30,6 мг (0,1 ммоль) трет-бутил-(7-метил-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 23), 35,3 мг (0,15 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду і 1 мл н-бутанолу кип'ятили із зворотним холодильником протягом 48 годин, потім сконцентрували. Залишок використовували без подальшого очищення. МС (ІЕР) m/z 490,3 (M+H)⁺.

- 15 б) 8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

20 Суміш 91 мг (0,19 ммоль) трет-бутил-{8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Стадія а) Прикладу 37) і 4,8 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Кристали, що випали в осад, відфільтрували й промили етилацетатом. До відфільтрованої гідрохлоридної солі додали етилацетат і водний розчин K₂CO₃ і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Фази розділили, органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою градієнтної хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 93:7>90:10 як елюент. Таким чином отримали 35 мг (49 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 390,2 (M+H)⁺.

25 Приклад 38

8-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



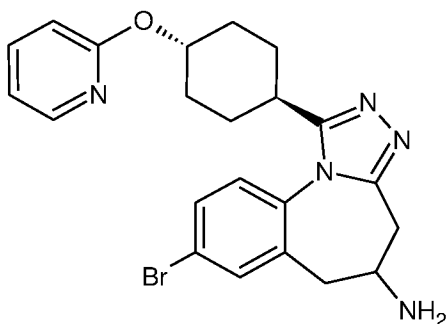
30

Титульний продукт отримали з 8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 37) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 432,3 (M+H)⁺.

Приклад 39

35 8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-

а)[1]бензазепін-5-амін



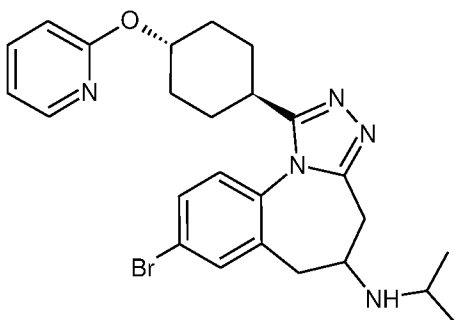
5 Суміш 0,68 г (1,8 ммоль) трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 33), 0,65 г (2,75 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду і 18 мл н-бутанолу кип'ятили із зворотним холодильником протягом 29 годин, потім сконцентрували. До залишку додали 25 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті й перемішували при

10 кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Кристали, що випали в осад, відфільтрували й промили етилацетатом. До відфільтрованої гідрохлоридної солі додали етилацетат і водний розчин K_2CO_3 і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Фази розділили, органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою градієнтної хроматографії з використанням суміші

15 дихлорметан:метанол = 95:5→85:15 як елюент. Таким чином отримали 0,64 г (78 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 454,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 40

8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

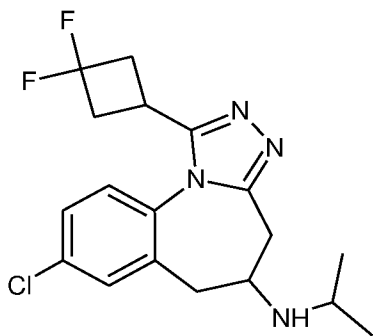


Титульний продукт отримали з 8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 39) способом, описаним у Прикладі 24.

25 МС (ІЕР) m/z 498,1 ($M+H$)⁺.

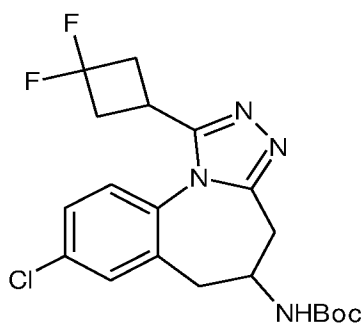
Приклад 41

8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



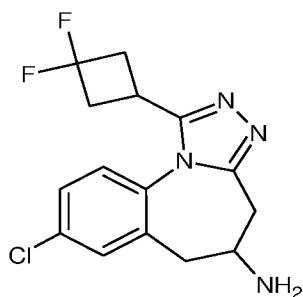
а) трет-бутил-[8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-

а)[1]бензазепін-5-іл]карбамат



- 5 0,19 г (0,59 ммоль) трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4) розчинили в 10 мл ксилолу і до розчину додали 0,14 г (0,90 ммоль) 3,3-дифторциклобутанкарбонової кислоти гідрозиду (Інтермедіат 57). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 6 днів і потім сконцентрували. Продукт очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші
- 10 дихлорметан:метанол:25 % розчин аміаку=18:1:0,1 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,11 г (42 %) титального продукту. МС (ІЕР) m/z 425,2 ($M+H$)⁺.

б) 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



15

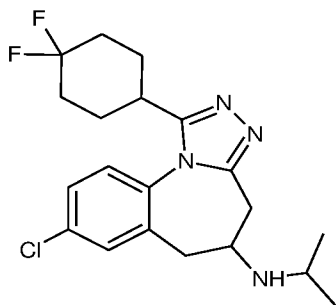
- 0,10 г (0,25 ммоль) трет-бутил-[8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 41) розчинили в 10 мл етилацетату, потім до розчину додали 2 мл 2,5М розчину хлористого водню в етилацетаті.
- 20 Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім додали діетиловий ефір і двічі екстрагували продукт 20 мл води. рН об'єднаних водних фаз підружили насиченим розчином Na_2CO_3 і суміш з осадом, що інтенсивно випадав, двічі екстрагували 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушили над $MgSO_4$, профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 0,05 г (66 %) титального продукту. МС (ІЕР) m/z 325,2 ($M+H$)⁺.
- 25

с) 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

- Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія б) Прикладу 41) способом, описаним у
- 30 Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 367,2 ($M+H$)⁺.

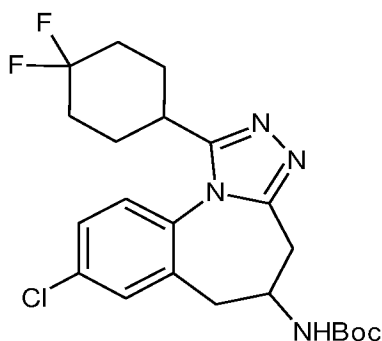
Приклад 42

8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-іл]карбамат

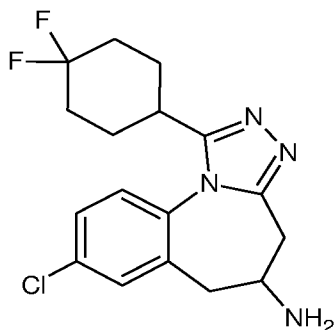
5



Титульний продукт отримали з трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-
бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4) і 4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти гідрозиду
(Інтермедіат 67) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 41. МС (ІЕР) m/z 453,2 ($M+H$)⁺.

10

б) 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



15

Титульний продукт отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигідро-
4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 42) способом,
описаним для Стадії б) Прикладу 41. МС (ІЕР) m/z 353,1 ($M+H$)⁺.

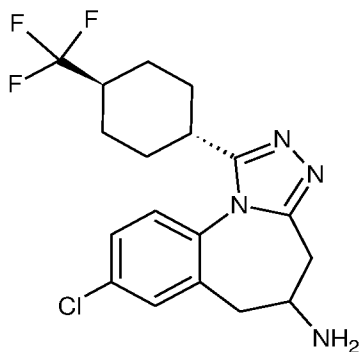
20

с) 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-амін

Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія б) Прикладу 42) способом, описаним у
Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 395,1 ($M+H$)⁺.

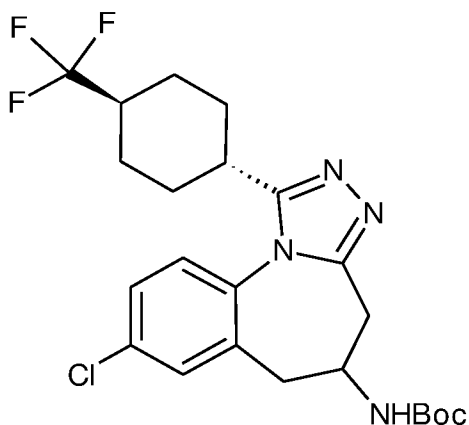
25

Приклад 43
8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-амін



а) Трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат

5



Титульний продукт отримали з трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Спосіб В) Прикладу 5. МС (ІЕР) m/z 485,2 ($M+H$)⁺.

10

б) 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

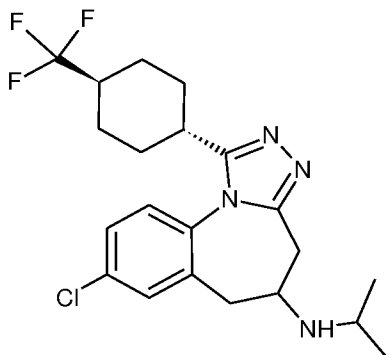
Титульний продукт отримали з трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Стадія а) Прикладу 43) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 385,2 ($M+H$)⁺.

15

Приклад 44

8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

20



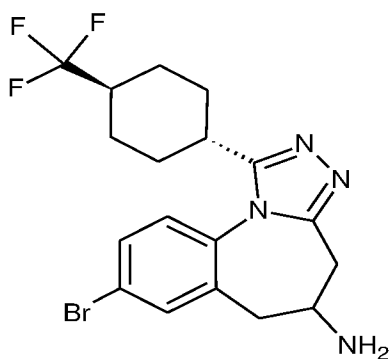
Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 43) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 427,2 ($M+H$)⁺.

25

Приклад 45

8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-

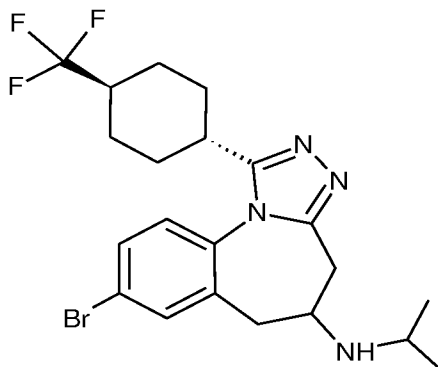
а)[1]бензазепін-5-амін



5 Титульний продукт отримали з трет-бутил-(7-бром-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 33) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Прикладі 39. МС (ІЕР) m/z 431,1 (M+H)⁺.

Приклад 46

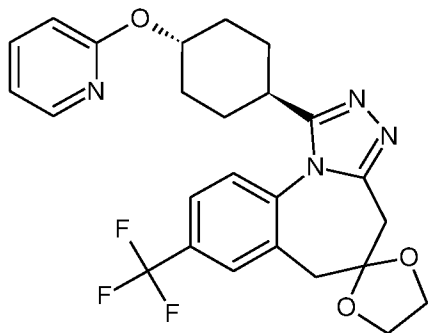
10 8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



15 Титульний продукт отримали з 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 45) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 471,1 (M+H)⁺.

Приклад 47

20 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]

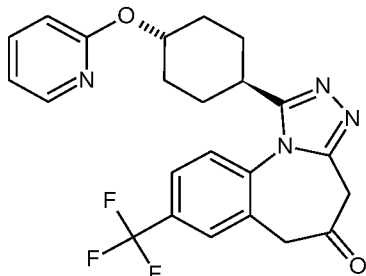


25 0,80 г (2,79 ммоль) 7-(трифторметил)-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 43) розчинили в 60 мл дихлорметану, потім до розчину в атмосфері аргону додали 0,02 мл (0,28 ммоль) трифтороцтової кислоти і 0,50 г (3,34 ммоль) триметилексонію тетрафторборату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім до розчину додали 0,80 г (3,34 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним

холодильником протягом 6 годин, потім розчин сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Фракції, що містили продукт, сконцентрували з одержанням 0,53 г (39 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 487,2 ($M+H$)⁺.

5 Приклад 48

1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он



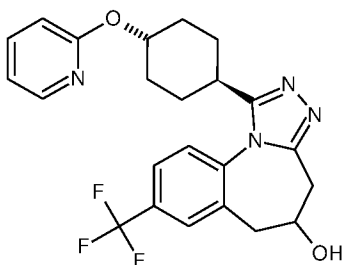
10

0,54 г (1,11 ммоль) 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 47) розчинили в 20 мл метанолу і до розчину додали 25 мл концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин і потім, після охолодження до кімнатної температури, додали 50 мл води і довели рН до 7-8 30 %-вим розчином NaOH. Розчин три рази екстрагували 30 мл етилацетату, об'єднані органічні фази промили водою, потім насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші етилацетат:етанол=3:1 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,30 г (61 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 443,2 ($M+H$)⁺.

15

Приклад 49

1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



25

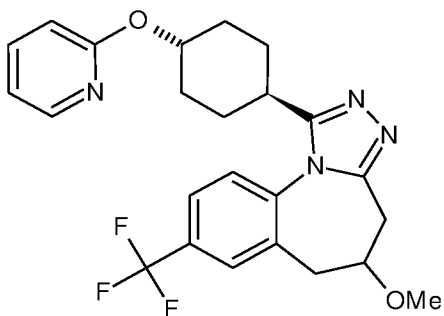
0,32 г (0,72 ммоль) 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 48) розчинили в 20 мл метанолу і розчин охолодили до 0 °С. При перемішуванні й охолодженні водою при температурі танення льоду до реакційної суміші додали 0,03 г (0,87 ммоль) NaBH₄. Розчин перемішували при 0 °С протягом 10 хвилин і потім при кімнатній температурі ще протягом 2 годин. Реакційну суміш сконцентрували, до залишку додали 10 мл води і довели рН розчину до приблизно 7 5 %-вим розчином соляної кислоти. Водну фазу двічі екстрагували 20 мл дихлорметану, об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок кристалізували за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,32 г (99 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 445,2 ($M+H$)⁺.

35

Приклад 50

5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін

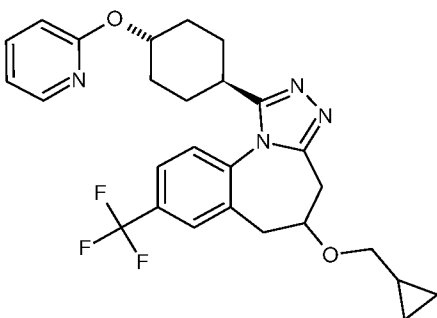
40



0,10 г (0,23 ммоль) 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 49) розчинили в 10 мл DMF і охолодили розчин до 0 °С. До розчину додали 8,1 мг (0,34 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додали 28,0 мкл (0,45 ммоль) йодометану, дозволили їй нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду і двічі екстрагували 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промили водою й насиченим розчином NaCl, висушили над безводним MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Очікуваний продукт кристалізували за допомогою розтирання з н-гексаном з одержанням 0,05 г (47 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 459,2 (M+H)⁺.

Приклад 51

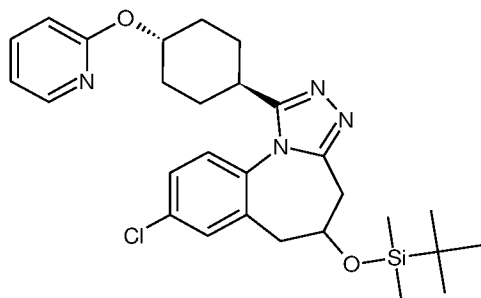
5-(циклопропілметокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



0,10 г (0,23 ммоль) 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 49) розчинили в 10 мл DMF і охолодили розчин до 0 °С. До розчину додали 8,1 мг (0,34 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додали 87,3 мкл (0,90 ммоль) (бромметил)циклопропану, потім дозволили їй нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 16 годин. Потім розчин знову охолодили і до реакційної суміші додали ще 4,0 мг (0,17 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і 43,7 мкл (0,45 ммоль) (бромметил)циклопропану. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6 годин реакційну суміш вилили у воду і двічі екстрагували 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промили водою, висушили над безводним MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з н-гексаном з одержанням 0,07 г (65 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 499,3 (M+H)⁺.

Приклад 52

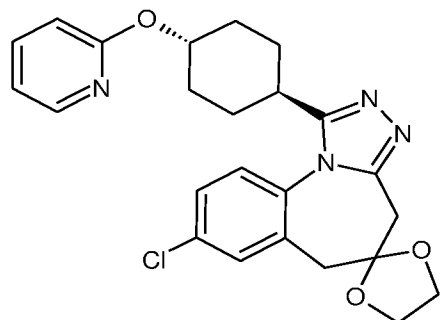
5-{трет-бутил(диметил)силіл}окси-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



0,36 г (1,06 ммоль) 4-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-іону (Інтермедіат 63) розчинили в 20 мл ксилолу і до розчину додали 0,42 г (1,80 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідрозиду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 96 годин, охолодили до кімнатної температури й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,21 г (37 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 525,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 53

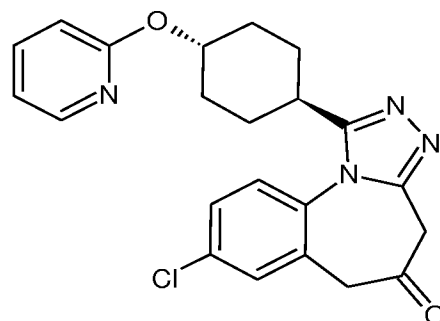
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 453,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 54

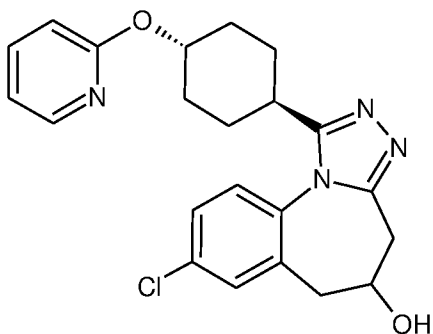
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-он



Титульний продукт отримали з 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 53) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 409,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 55

8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



Спосіб А)

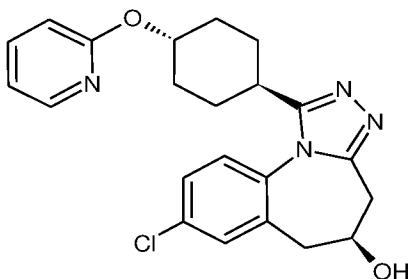
0,28 г (0,53 ммоль) 5-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Приклад 52) розчинили в 20 мл THF. До вказаного розчину по краплях додали 1,07 мл (1,07 ммоль) 1М розчину тетрабутиламонію фториду (TBAF) в THF і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До реакційної суміші додали 50 мл води і двічі екстрагували 50 мл етилацетату. Об'єднання органічних фаз промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=90:10 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з ефіром. Таким чином отримали 0,19 г (86 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 411,1 (M+H)⁺.

Спосіб В)

Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 54) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 411,2 (M+H)⁺.

Приклад 56

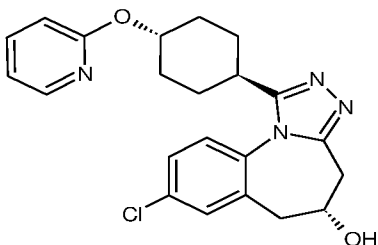
(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



і

Приклад 57

(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



30

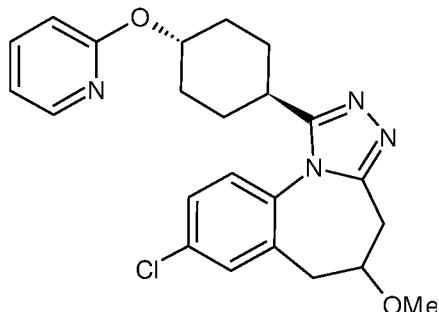
Титульні продукти отримали з рацемату 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRALPAK IA з препаративною 20 мкм стаціонарною фазою, 2,5x20 см; F=15 мл/хв, елюент: трет-бутил-метиловий ефір:дихлорметан:етанол =85:10:5; ізократична, t=25°C) з одержанням (5S) енантіомеру (T_r 16,2 хв; [α]_D²⁵ =-15,6° (c=0,1; хлороформ); Приклад 56)

35

і (5R) енантіомеру (T_r 19,8 хв; $[\alpha]_D^{25} = +11,6^\circ$ ($c=0,1$; хлороформ); Приклад 57). Абсолютна конфігурація сполук була визначена способом спектроскопії вібраційного кругового дихроїзму (VCD) і за допомогою ^1H -ЯМР спектроскопії діастереомерних пар сполук, синтезованих з них.

Приклад 58

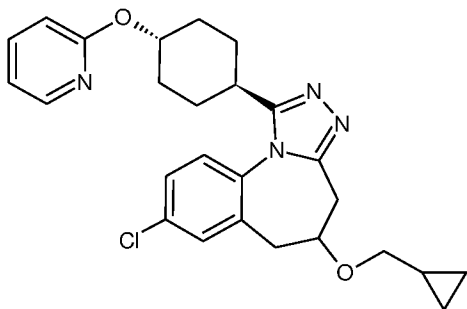
- 5 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



- 10 Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 425,2 ($M+H$) $^+$.

Приклад 59

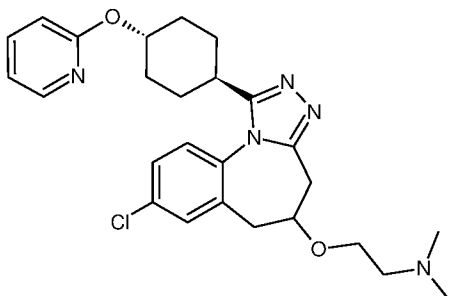
- 15 5-(циклопропілметокси)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



- 20 Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) способом, описаним у Прикладі 51. МС (ІЕР) m/z 465,2 ($M+H$) $^+$.

Приклад 60

- 25 2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)-N,N-диметилетанамін

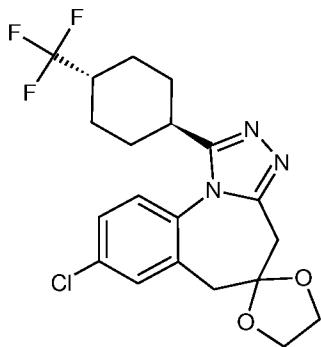


- 30 0,08 г (0,19 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) розчинили в 8 мл DMF, розчин охолодили до $0^\circ C$, додали 0,05 г (1,32 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і отриману суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом півгодини. Потім до реакційної суміші додали 0,08 г (0,56 ммоль) 2-хлор-N,N-диметилетанаміну гідрохлориду й перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили на лід і двічі екстрагували 20 мл

етилацетату. Об'єднані органічні фази промили водою й насиченим розчином NaCl, висушили над безводним MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол:25 %-вий розчин аміаку=18:1:0,1 як елюент. Відповідні фракції сконцентрували й залишок кристалізували за допомогою розтирання з діетиловим ефіром з одержанням 0,04 г (47 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 482,2 (M+H)⁺.

Приклад 61

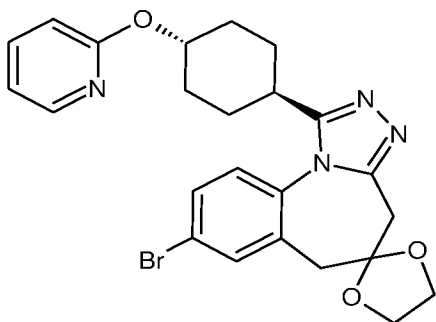
8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 428,1 (M+H)⁺.

Приклад 62

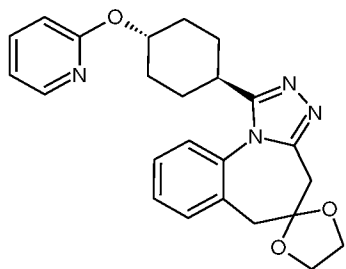
8'-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



До розчину 121 мг (0,41 ммоль) 7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 36) і 8 мл сухого дихлорметану в атмосфері азоту при кімнатній температурі додали 3,11 мкл (0,04 ммоль) трифтороцтової кислоти і 72 мг (0,49 ммоль) триметилексонію тетрафторборату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, потім додали 107 мг (0,45 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду й кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6,5 годин. Реакційну суміш сконцентрували, до залишку добавили 10 мл толуолу і 1 краплю оцтової кислоти й кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин, потім реакційну суміш сконцентрували. Залишок очистили за допомогою градієнтної хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 97:3→90:10 як елюент. Таким чином отримали 121 мг (60 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 499,1 (M+H)⁺.

Приклад 63

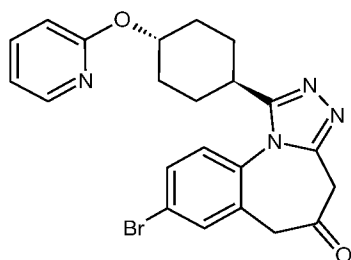
1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2-(3H)-ону (Інтермедіат 70) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 419,2 ($M+H$)⁺.

5 Приклад 64

8-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-он

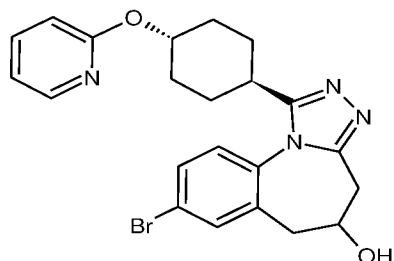


10

Титульний продукт отримали з 8'-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 62) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 453,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 65

15 8-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол

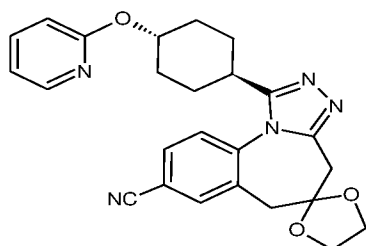


20

Титульний продукт отримали з 8-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-ону (Приклад 64) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 457,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 66

25 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил



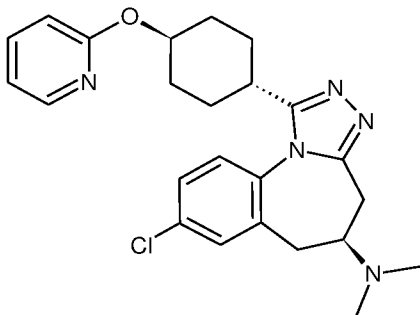
30

Суміш 49,7 мг (0,1 ммоль) 8'-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 62), 13,4 мг (0,15 ммоль) ціаніду міді(І) і 0,6 мл сухого DMF в мікрохвильовому реакторі CEM Explorer в умовах

опромінення мікрохвилями перемішували при 220 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном, профільтрували через целіт і промили дихлорметаном. Фільтрат сконцентрували і до залишку додали етилацетат і водний розчин аміаку. Фази розділили, органічну фазу один раз промили водним розчином аміаку, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою зворотньофазної хроматографії з використанням суміші ацетонітрил:вода, що містить 1 % трифтороцтової кислоти = 1:1 як елюент. Таким чином отримали 17,8 мг (40 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 444,2 (M+H)⁺.

Приклад 67

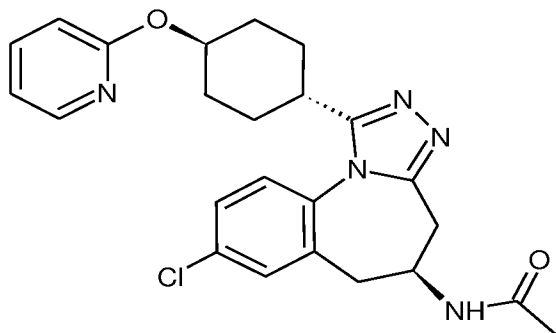
(5S)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульний продукт отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) способом, описаним у Прикладі 22. $[\alpha]_D^{25} = -36,8^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 438,2 (M+H)⁺.

Приклад 68

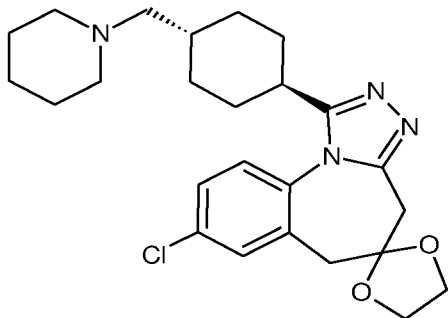
(5S)-N-[8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]ацетамід



Титульний продукт отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) способом, описаним у Прикладі 9. $[\alpha]_D^{25} = -24,3^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

Приклад 69

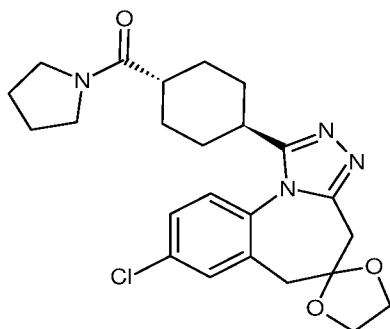
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-(піперидин-1-ілметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 65) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 457,2 ($M+H$)⁺.

5 Приклад 70

[транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піролідин-1-іл)метанон

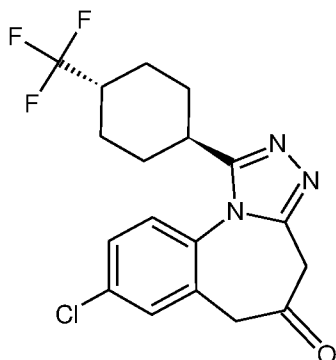


10

Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 78) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 457,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 71

15 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он

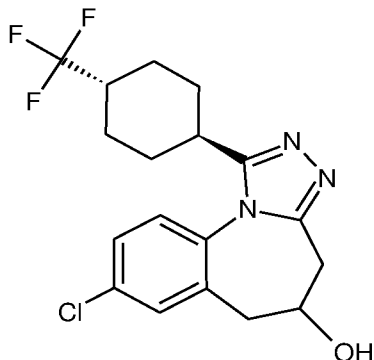


20

Титульний продукт отримали з 8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 61) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 384,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 72

25 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол

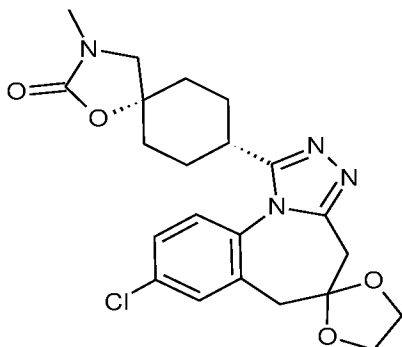


Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-

[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-ону (Приклад 71) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 386,1 (M+H)⁺.

Приклад 73

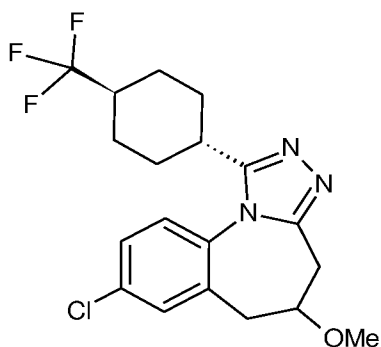
(цис)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і (цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 87) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 445,2 (M+H)⁺.

Приклад 74

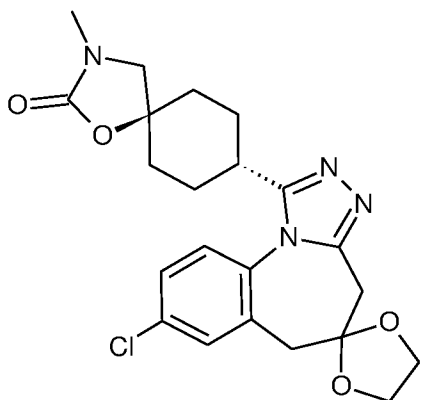
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульний продукт отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 72) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 400,1 (M+H)⁺.

Приклад 75

(транс)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он

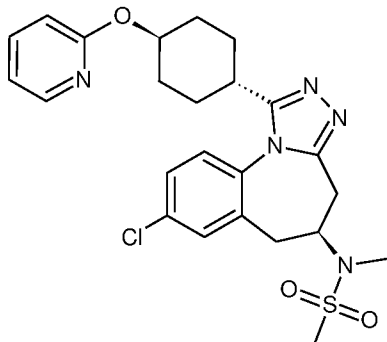


Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-

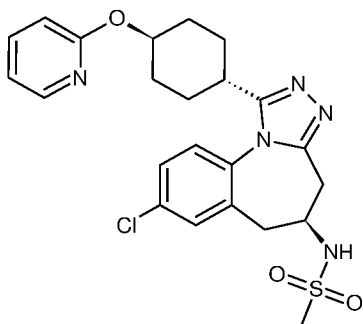
2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і (транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 86) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 445,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 76

- 5 N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонамід



- 10 а) N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамід

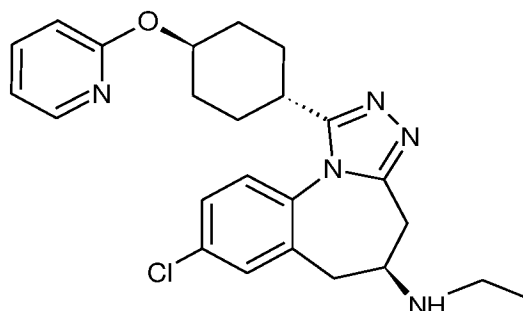


- 15 До розчину 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 5 мл піридину додали 46 мкл (70,6 ммоль) метансульфонілхлориду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили дихлорметаном, промили насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl , органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 90 г (37 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 488,3 ($M+H$)⁺.

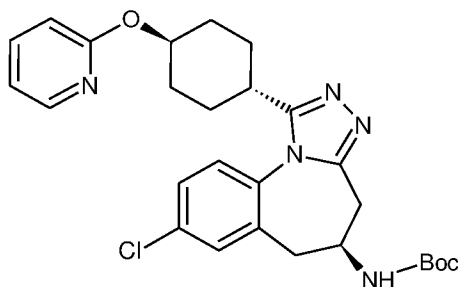
- 20 б) N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонамід
- 25 Титульний продукт отримали з N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамиду (Стадія а) Прикладу 76) способом, описаним у Прикладі 19. МС (ІЕР) m/z 502,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 77

- 30 (5S)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



а) трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамат



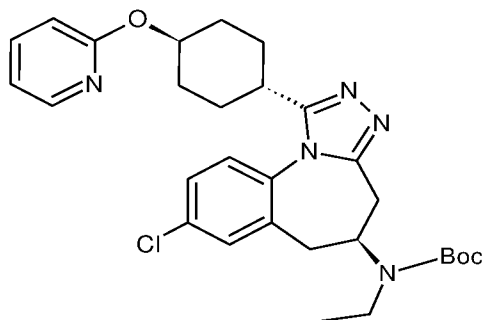
5

До розчину 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 10 мл дихлорметану додали 275 мкл (1,5 ммоль) DIPEA і 130 мг (0,6 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном, промили насиченим розчином NaHCO_3 і водою, органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Таким чином отримали 246 мг (97 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 510,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

б) трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)етилкарбамат

15



Титульний продукт отримали з трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Стадія а) Прикладу 77) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 23. МС (ІЕР) m/z 538,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

с) (5S)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

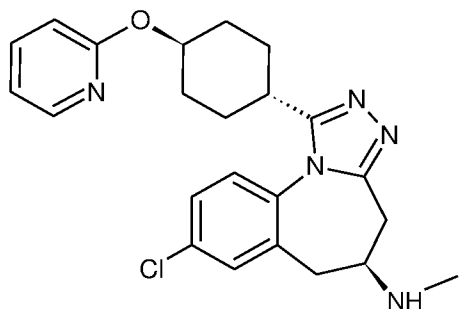
Титульний продукт отримали з трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)етилкарбамату (Стадія б) Прикладу 77) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 438,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

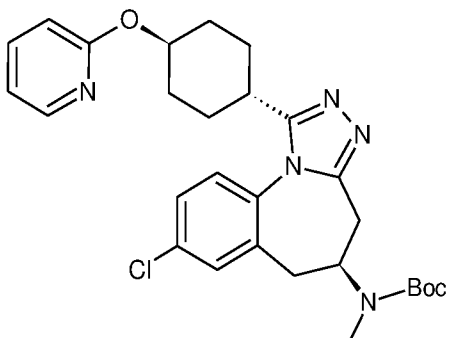
Приклад 78

(5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

30



а) трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)метилкарбамат



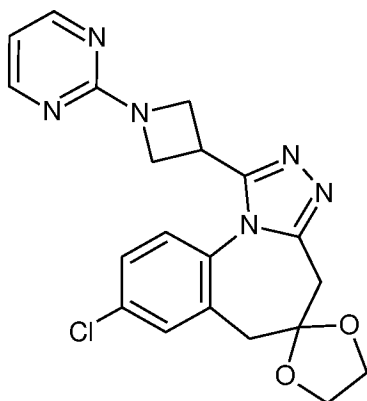
Титульний продукт отримали з трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Стадія а) Прикладу 77) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 21. МС (ІЕР) m/z 524,3 (M+H)⁺.

b) (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульний продукт отримали з трет-бутил-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)метилкарбамату (Стадія а) Прикладу 78) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 424,2 (M+H)⁺.

Приклад 79

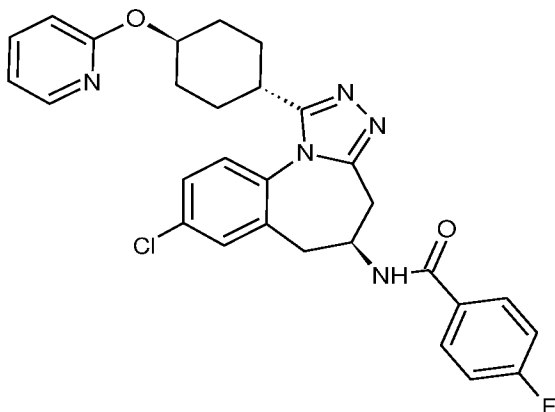
8'-хлор-1'-[1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і 1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-карбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 82) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 411,1 (M+H)⁺.

Приклад 80

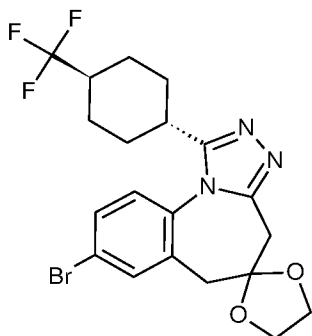
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4-фторбензамід



До розчину 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 3 мл піридину додали 90 мкл (0,76 ммоль) 4-фторбензоїлхлориду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою, органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким чином отримали 155 мг (58 %) титульного продукту. $[\alpha]_D^{25} = -69,8^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 532,2 (M+H)⁺.

Приклад 81

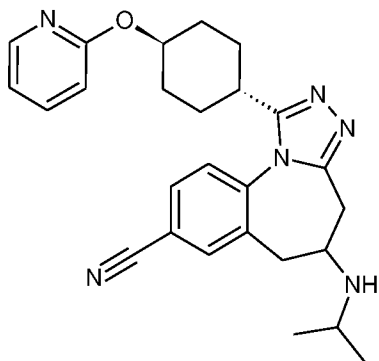
8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 36) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 472,1 (M+H)⁺.

Приклад 82

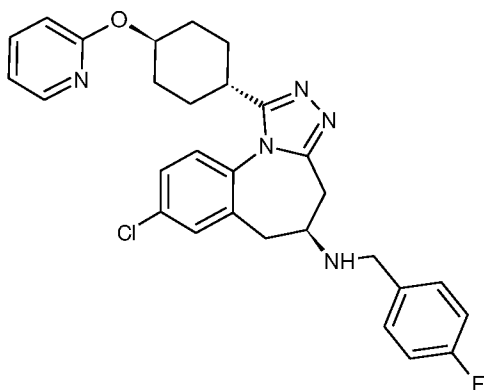
5-(пропан-2-іламіно)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін-8-карбонітрилу трифторацетат



Титульний продукт отримали з 8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 40) способом, описаним у Прикладі 66. МС (ІЕР) m/z 443,3 (M+H)⁺.

Приклад 83

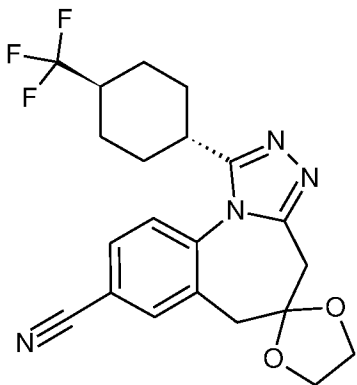
(5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



До розчину 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-
 5 (0,75 ммоль) гідриду натрію (60 %-ва дисперсія в маслі) і реакційну суміш перемішували при
 кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім додали 90 мкл (0,75 ммоль) 4-
 фторбензилхлориду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім
 реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою, органічну фазу висушили над
 безводним Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою
 10 хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як елюент. Таким
 чином отримали 55 мг (21 %) титульного продукту. $[\alpha]_D^{25} = -22,1^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z
 518,3 (M+H)⁺.

Приклад 84

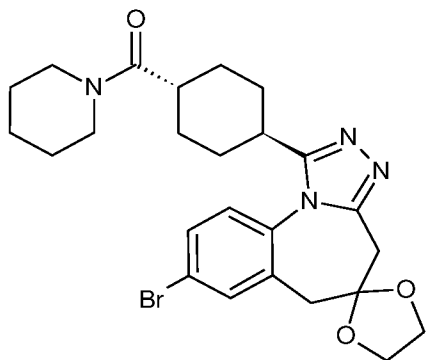
1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-
 15 а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил



Титульний продукт отримали з 8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-
 20 спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 81) способом, описаним у
 Прикладі 66. МС (ІЕР) m/z 419,2 (M+H)⁺.

Приклад 85

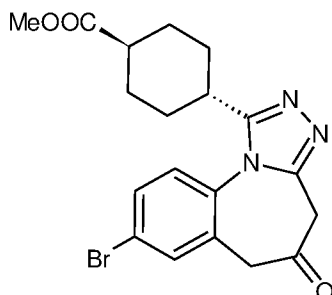
[транс-4-(8'-бром-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-
 25 іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанон



Титульний продукт отримали з 7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 36) і транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 97) способом, описаним у Прикладі 62. МС (ІЕР) m/z 517,2 (M+H)⁺.

5 Приклад 86

Метил транс-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-1-іл)циклогексану карбоксилат



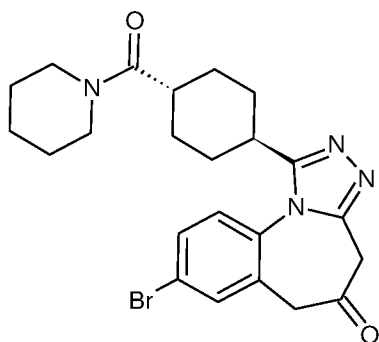
10

i

Приклад 87

8-бром-1-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5(6H)-он

15



Суміш 118 мг (0,23 ммоль) [транс-4-(8'-бром-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанону (Приклад 85), 3,1 мл метанолу і 4,7 мл концентрованої соляної кислоти кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2,5 годин, потім охолодили до кімнатної температури. рН реакційної суміші довели до лужного додаванням 10 %-вого розчину K₂CO₃ і екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші етилацетат:метанол=4:1 як елюент. Концентрування першої фракції дало 17 мг (18 %) метил транс-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-1-іл)циклогексану карбоксилату (Приклад 86). МС (ІЕР) m/z 420,1 (M+H)⁺. Концентрування другої фракції дало 35 мг 8-бром-1-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5(6H)-ону (Приклад 87). МС (ІЕР) m/z 471,1 (M+H)⁺.

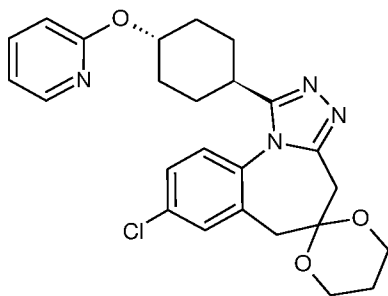
20

25

30

Приклад 88

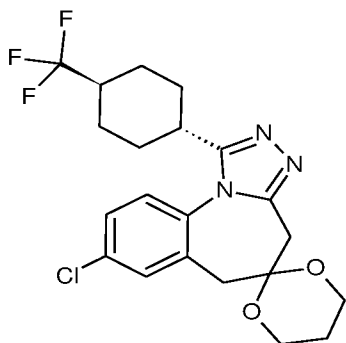
8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 98) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 467,2 ($M+H$)⁺.

5 Приклад 89

1'-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрил

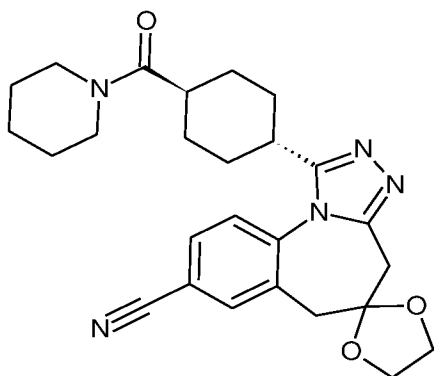


10

Титульний продукт отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 98) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 442,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 90

15 8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]

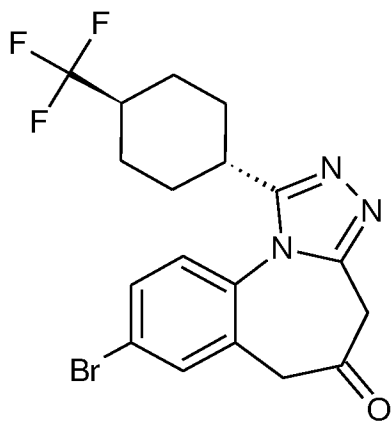


20

Титульний продукт отримали з [транс-4-(8'-бром-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанону (Приклад 85) способом, описаним у Прикладі 66. МС (ІЕР) m/z 462,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 91

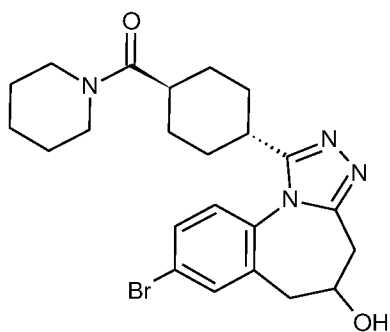
25 он 8-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-



Титульний продукт отримали з 8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 81) способом, описаним у
 5 Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 429,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 92

[транс-4-(8-бром-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанон

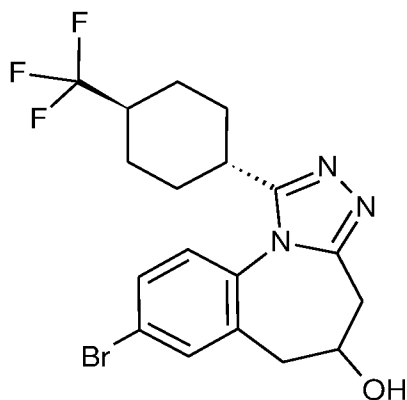


10

Титульний продукт отримали з 8-бром-1-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 87) способом, описаним у Прикладі 49.
 15 МС (ІЕР) m/z 473,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 93

8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



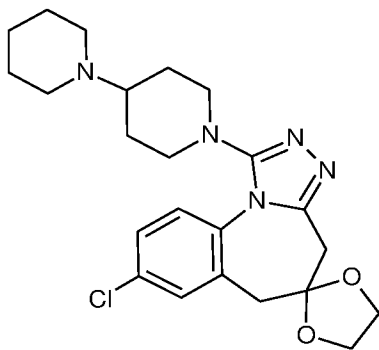
20

Титульний продукт отримали з 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 91) способом, описаним у Прикладі 49.
 МС (ІЕР) m/z 432,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 94

1'-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]

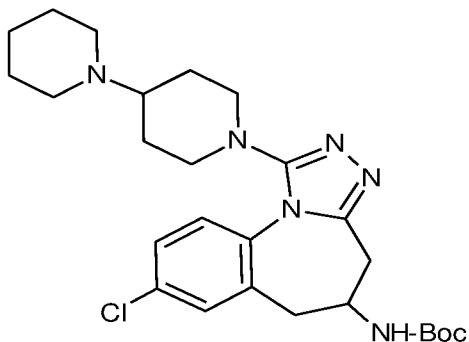
25



Суміш 60 мг (0,168 ммоль) 1'-бром-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Інтермедіат 96) і 255 мг (1,514 ммоль) 4-піперидинопіперидину перемішували при 130-140 °С протягом 3-4 годин в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури суміш очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол:гідроксид амонію=18:1:0,1 як елюент. Отриманий неочищений продукт потім очистили на пластині для препаративної ТСХ з використанням суміші дихлорметан:метанол:гідроксид амонію=18:1:0,1 як елюент. Таким чином отримали 20,5 мг (27 %) титульного продукту. МС (ІЕР) m/z 444,2 (M+H)⁺.

Приклад 95

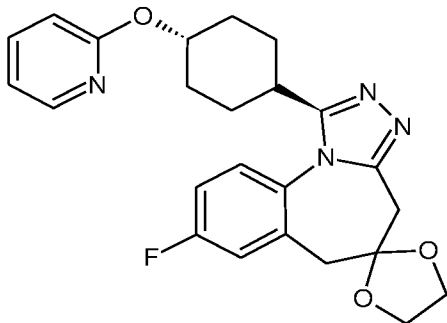
Трет-бутил-[1-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-хлор-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



Титульний продукт отримали з трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Інтермедіат 94) способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 501,3 (M+H)⁺.

Приклад 96

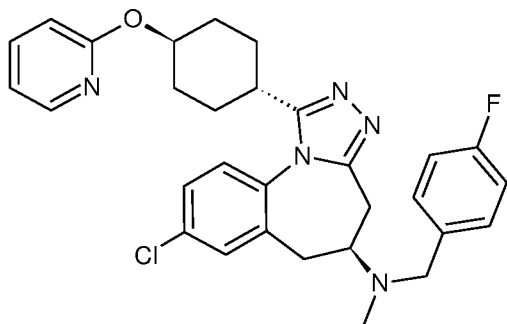
8'-фтор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульний продукт отримали з 7-фтор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2-(3Н)-ону (Інтермедіат 92) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 437,3 (M+H)⁺.

Приклад 97

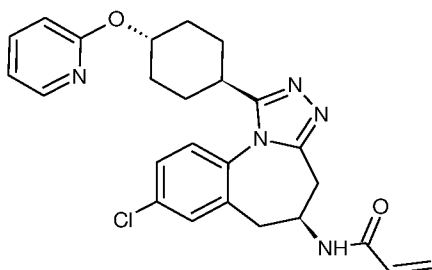
(5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 83) і йодометану способом, описаним для Стадії а) Прикладу 21. $[\alpha]_D^{20} = -68,7^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 532,3 (M+H)⁺.

Приклад 98

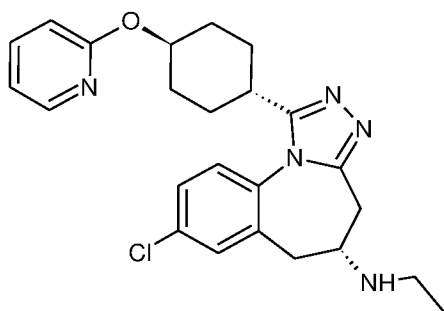
10 N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)проп-2-енамід



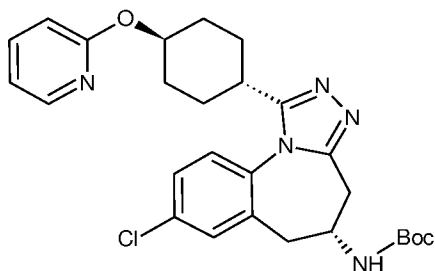
15 Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і акрилової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 464,2 (M+H)⁺.

Приклад 99

20 (5R)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін

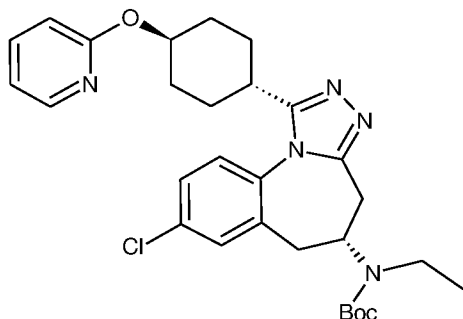


а) Трет-бутил-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)карбамат



Суміш 400 мг (0,976 ммоль) (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8), 20 мл дихлорметану, 260 мг (1,19 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 0,55 мл (3,16 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім розбавили дихлорметаном і водою, органічну фазу відокремили та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 500 мг (100 %) титульної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

б) Трет-бутил-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)етилкарбамат

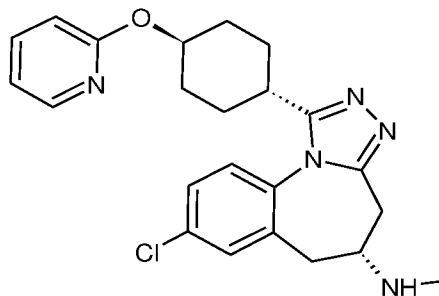


Титульну сполуку отримали з трет-бутил-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Стадія а) Прикладу 99) і етилідиду способом, описаним для Стадії а) Прикладу 21. МС (ІЕР) m/z 538,3 (M+H)⁺.

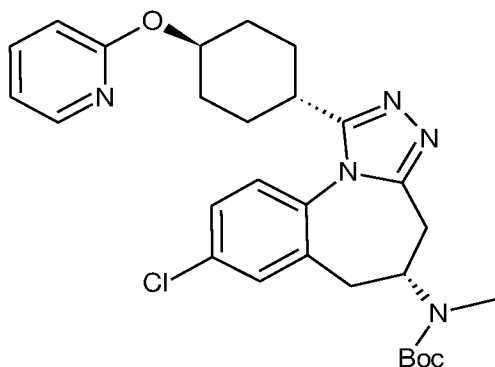
с) (5R)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)етилкарбамату (Стадія б) Прикладу 99) способом, описаним у Прикладі 6. $[\alpha]_D^{25} = +23,1^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 438,1 (M+H)⁺.

Приклад 100
(5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



а) Трет-бутил-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)метилкарбамат



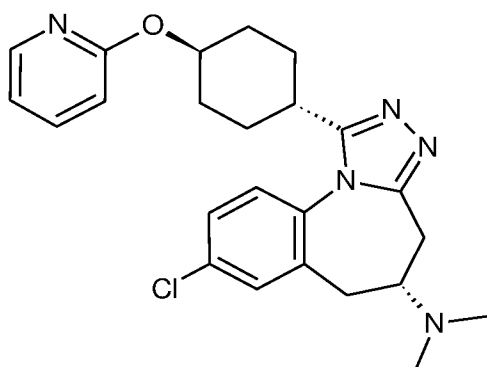
Титульну сполуку отримали з трет-бутил-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Стадія а) Прикладу 99) і йодометану способом, описаним для Стадії а) Прикладу 21. МС (ІЕР) m/z 524,3 (M+H)⁺.

b) (5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метилкарбамату (Стадія а) Прикладу 100) метану способом, описаним у Прикладі 6. $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 424,1 (M+H)⁺.

Приклад 101

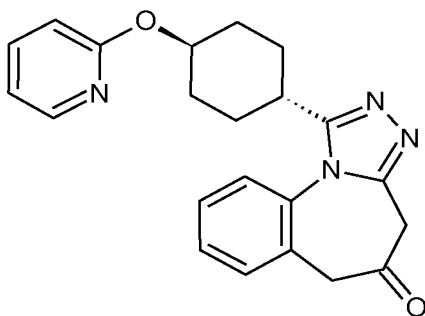
(5R)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Суміш 5,93 г (14,5 ммоль) (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8), 11 мл 37 %-вого розчину формальдегіду у воді, 100 мл метанолу і 65 мл дихлорметану охолодили до 5 °С і до реакційної суміші додали 15,9 г (75 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію з такою швидкістю, аби температура в реакторі залишалася нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили у воді і довели рН до 8 за допомогою додавання 10 %-вого розчину NaOH. Продукт, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й висушили з одержанням 5,75 г (91 %) титульної сполуки. $[\alpha]_D^{20} = +25,6^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 438,2 (M+H)⁺.

Приклад 102

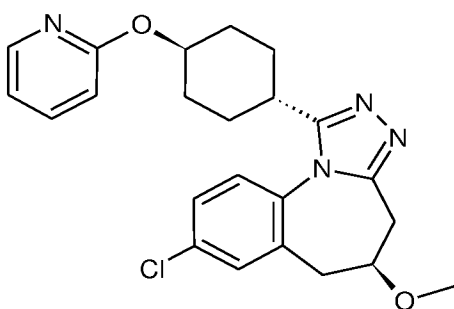
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он



Титульну сполуку отримали з 1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 63) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 375,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 103

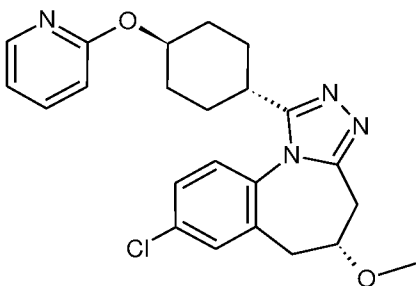
(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



i

Приклад 104

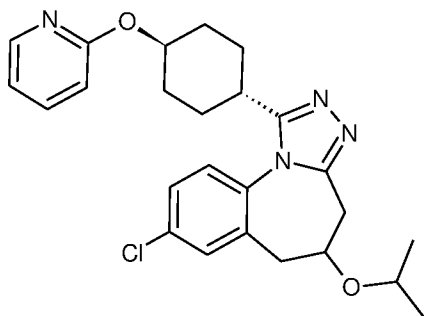
(5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульні сполуки отримали з рацемату 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Приклад 58) за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRALPAK ІА з препаративною 20 мкм стаціонарною фазою, 2,5x20 см; F=18 мл/хв, елюент: трет-бутилметилловий ефір:дихлорметан:етанол = 85:10:5; ізократична, t=25 °C). Першою елююваною сполукою був (5S) енантіомер (T_r 15,4 хв; $[\alpha]_D^{20} = +11,8^\circ$ (c=0,1; хлороформ); Приклад 103), а другою елююваною сполукою був (5R) енантіомер (T_r 21,5 хв; $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ (c=0,1; хлороформ); Приклад 104). Абсолютну конфігурацію сполук визначили способом спектроскопії коливального кругового дихроїзму (VCD).

Приклад 105

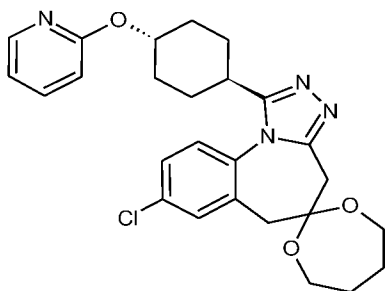
8-хлор-5-(пропан-2-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Суміш 100 мг (0,243 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55), 5 мл DMF і 12,7 мг (0,316 ммоль) 60 %-
 вої суспензії гідриду натрію в мінеральному маслі перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин,
 потім додали 52,4 мкл (0,316 ммоль) діізопропілсульфату і реакційну суміш перемішували при
 кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавили водою, екстрагували етилацетатом,
 об'єднані органічні фази промили розсолем, висушили над Na₂SO₄, профільтрували й
 сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з
 використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент і отримали 32 мг (29 %) титульної
 сполуки. МС (ІЕР) m/z 453,2 (M+H)⁺.

Приклад 106

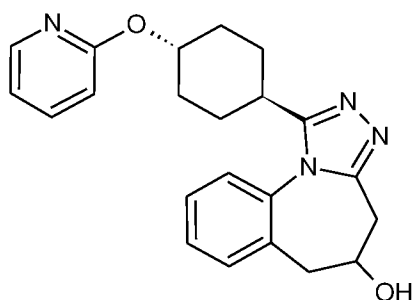
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксепан-2,5'-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксепан]-2(3Н)-
 ону (Стадія с) одержання Інтермедіату 104) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z
 481,2 (M+H)⁺.

Приклад 107

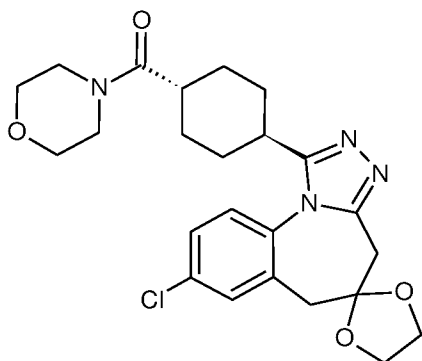
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-
 5-ол



Титульну сполуку отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 102) способом, описаним у Прикладі 49.
 МС (ІЕР) m/z 377,2 (M+H)⁺.

Приклад 108

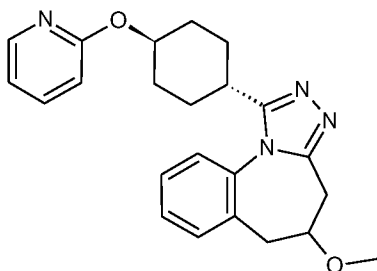
[транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-
 іл)циклогексил](морфолін-4-іл)метанол



У атмосфері аргону до суміші 100 мг (0,39 ммоль) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і 10 мл дихлорметану додали 3 мкл (0,04 ммоль) трифтороцтової кислоти і 70 мг (0,47 ммоль) триметилексонію тетрафторборату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім додали 151 мг (0,59 ммоль) транс-4-(морфолін-1-ілкарбоніл)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 79) і 10 мл ацетонітрилу і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 8 годин. Після концентрування залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:розчин гідроксиду амонію=180:10:1 як елюент і отримали 72 мг (39 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 473,2 (M+H)⁺.

Приклад 109

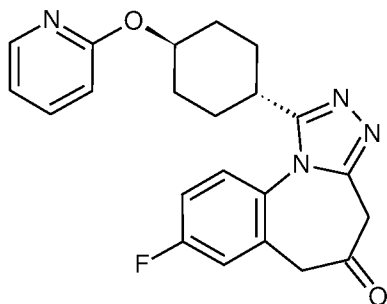
5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (приклад 107) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 391,2 (M+H)⁺.

Приклад 110

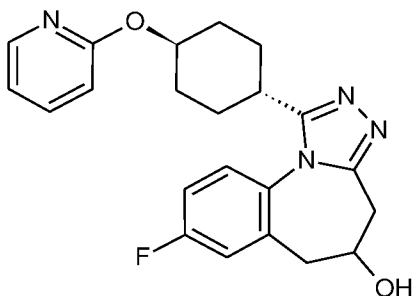
8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-он



Титульну сполуку отримали з 8'-фтор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 96) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 393,3 (M+H)⁺.

Приклад 111

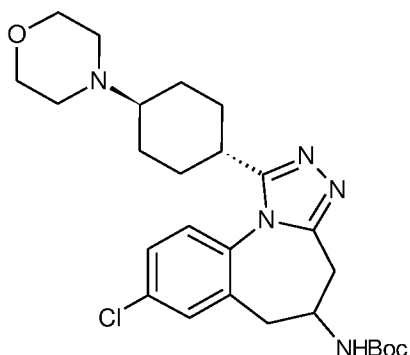
8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



5 Титульну сполуку отримали з 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 110) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 395,2 (M+H)⁺.

Приклад 112

трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамат

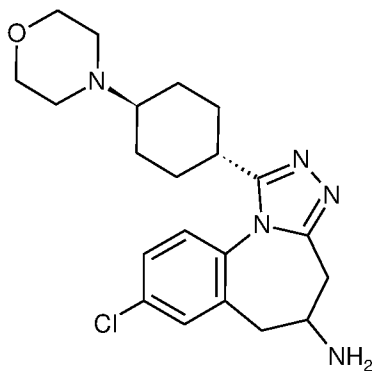


10

15 Титульну сполуку отримали з трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5) і транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (інтермедіат 81) способом, описаним у Методі В Прикладу 5. МС (ІЕР) m/z 502,2 (M+H)⁺.

Приклад 113

8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

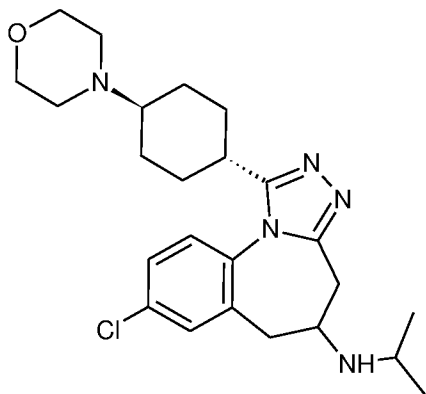


20

25 Титульну сполуку отримали з трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 112) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 402,1 (M+H)⁺.

Приклад 114

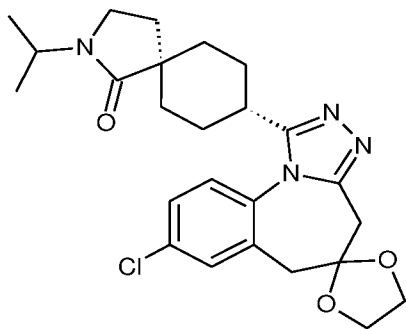
8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



5 Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 113) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 444,2 (M+H)⁺.

Приклад 115

(5r,8r)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он

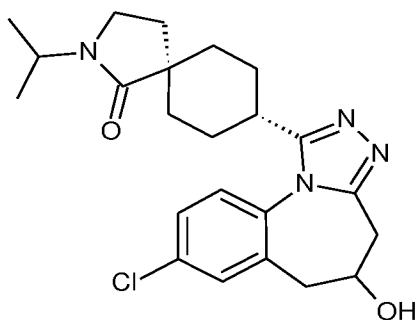


10

15 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і (5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбогідрозиду (Інтермедіат 102) способом, описаним у Прикладі 62. МС (ІЕР) m/z 471,2 (M+H)⁺.

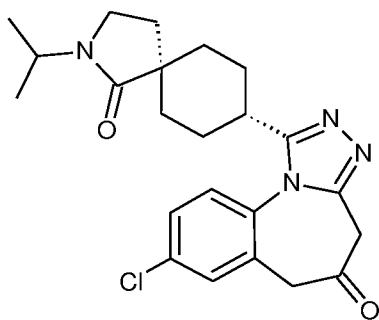
Приклад 116

(5r,8r)-8-(8-хлор-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он



20

а) 8-хлор-1-[(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]дец-8-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он



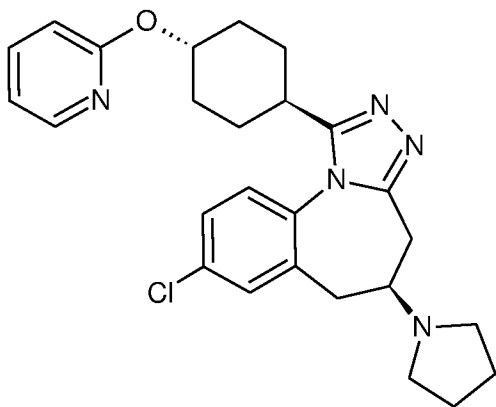
Титульну сполуку отримали з (5r,8r)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-ону (Приклад 115) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 427,3 ($M+H$)⁺.

b) (5r,8r)-8-(8-хлор-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]дец-8-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Стадія а) Прикладу 116) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 429,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 117

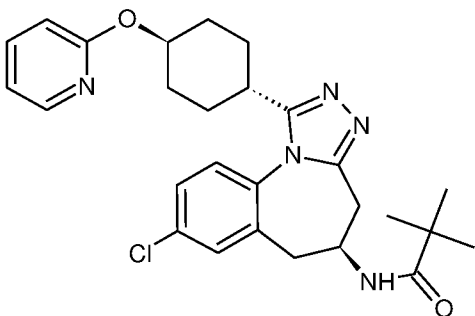
(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Суміш 400 мг (0,976 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7), 20 мл DMF, 117 мкл (0,98 ммоль) 1,4-дибромбутану і 954 мг (2,93 ммоль) Cs₂CO₃ перемішували при 40 °С протягом 24 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили у воді та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент і отримали 35 мг (8 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 464,3 ($M+H$)⁺.

Приклад 118

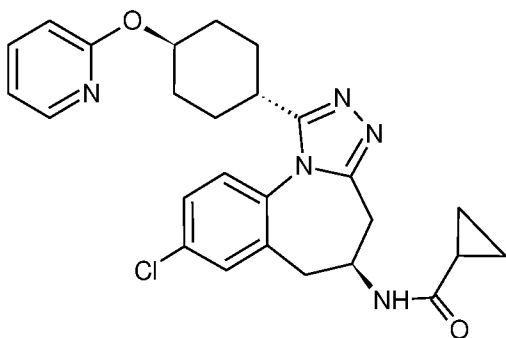
N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2,2-диметилпропанамід



Суміш 82 мг (0,2 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7), 5 мл дихлорметану, 35 мкл (0,25 ммоль) триетиламіну і 30 мкл (0,24 ммоль) триметилацетилхлориду перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім розбавили дихлорметаном і послідовно промили насиченим розчином NaHCO_3 і розсолем. Органічну фазу висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували з одержанням 93 мг (94 %) титульної сполуки. $[\alpha]_D^{25} = -32,1^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 494,3 (M+H)⁺.

Приклад 119

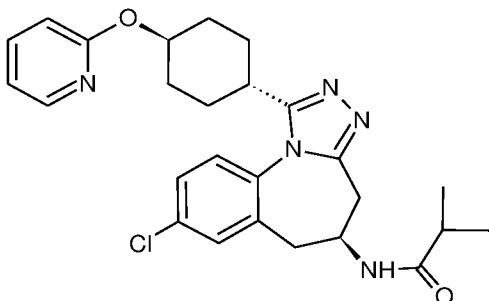
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклопропанкарбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і циклопропанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{25} = -45,3^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 478,3 (M+H)⁺.

Приклад 120

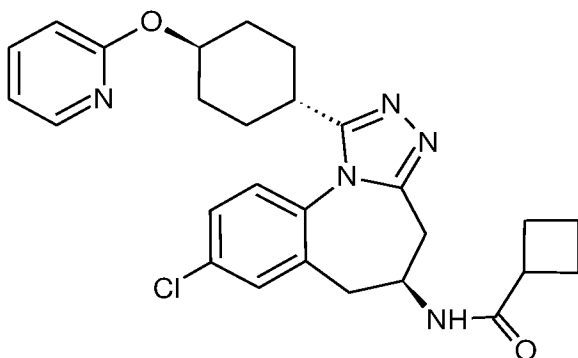
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2-метилпропанамід



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) та ізомасляної кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{25} = -30,6^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 480,3 (M+H)⁺.

Приклад 121

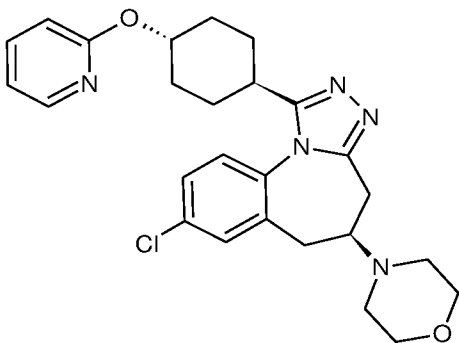
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклобутанкарбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-
 5 дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і циклобутанкарбонової
 кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{25} = -39,3^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР)
 m/z 492,3 (M+H)⁺.

Приклад 122

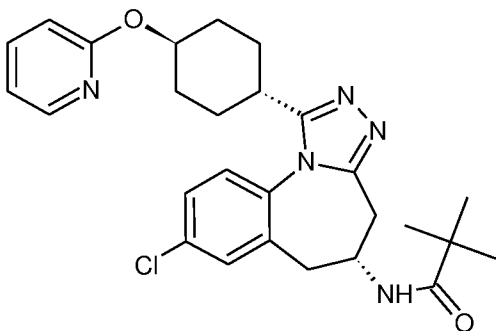
(5S)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-
 15 дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і біс(2-йодетилового) ефіру
 способом, описаним у Прикладі 117. МС (ІЕР) m/z 480,2 (M+H)⁺.

Приклад 123

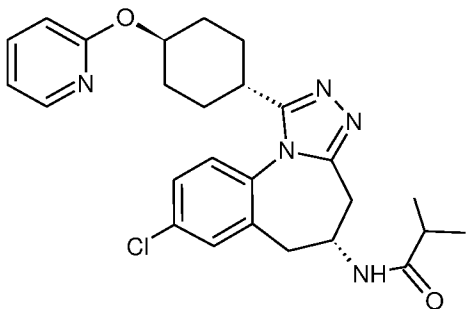
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а][1]бензазепін-5-іл}-2,2-диметилпропанамід



Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-
 20 дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним у
 Прикладі 118. $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 124

N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а][1]бензазепін-5-іл}-2-метилпропанамід

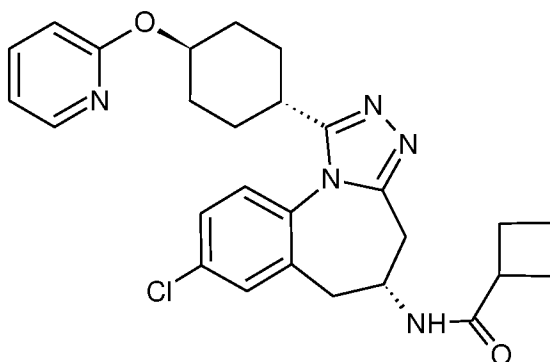


Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) та ізомасляної кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 480,2 (M+H)⁺.

5

Приклад 125

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклобутанкарбоксамід



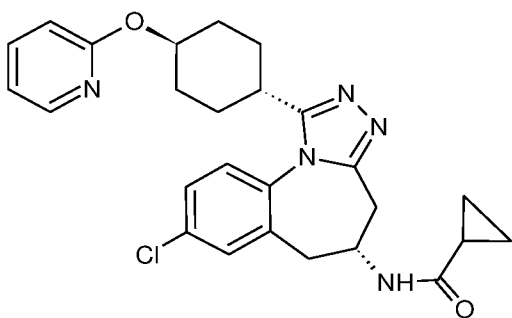
10

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і циклобутанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 492,2 (M+H)⁺.

15

Приклад 126

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)циклопропанкарбоксамід



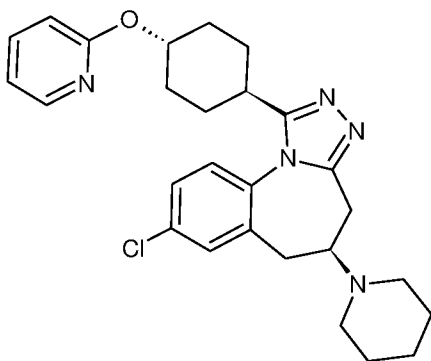
20

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і циклопропанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +30,5^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 478,2 (M+H)⁺.

25

Приклад 127

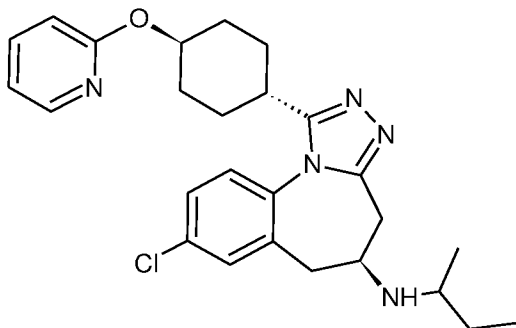
(5S)-8-хлор-5-(піперидин-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



5 Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін (Приклад 7) і 1,5-дибромметану способом, описаним у Прикладі 117. МС (ІЕР) m/z 478,4 (M+H)⁺.

Приклад 128

(5S)-N-(бутан-2-іл)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



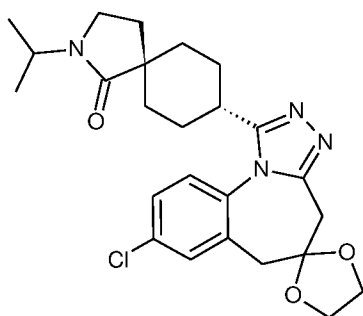
10

Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін (Приклад 7) і 2-бутанону способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 466,4 (M+H)⁺.

15

Приклад 129

(5s,8s)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-он



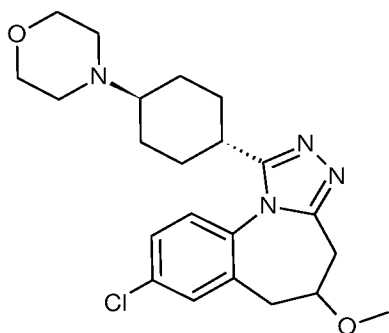
20

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і (5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-8-карбогідразиду (Інтермедіат 101) способом, описаним у Прикладі 62. МС (ІЕР) m/z 471,2 (M+H)⁺.

Приклад 130

25

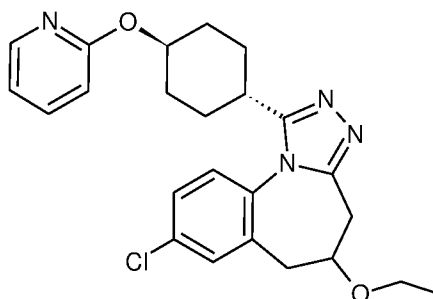
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіону (Стадія е) одержання Інтермедіату 103) і транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 81) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 37. МС (ІЕР) m/z 417,3 (M+H)⁺.

Приклад 131

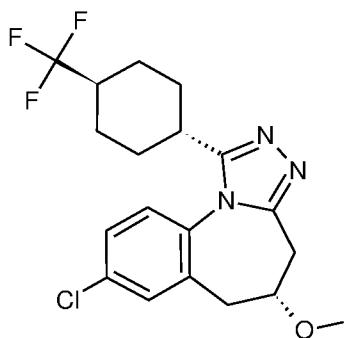
8-хлор-5-етокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і етилідиду способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 439,3 (M+H)⁺.

Приклад 132

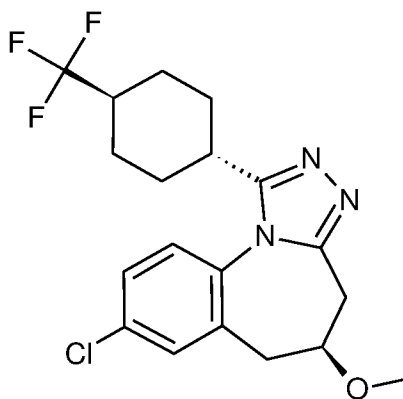
(5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін



i

Приклад 133

(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]тріазоло[4,3-а][1]бензазепін

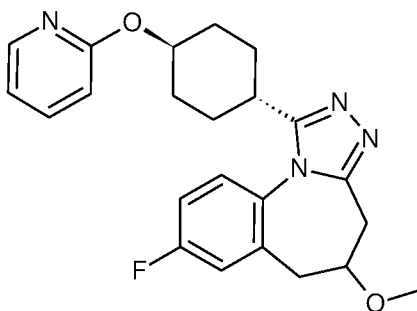


Титульні сполуки отримали з рацемату 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Приклад 74) за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRALPAK IG з препаративною 20 мкм стаціонарною фазою, 1,6х25 см; F=12 мл/хв, елюент: трет-бутилметилловий ефір:дихлорметан:етанол = 90:8:2; ізократична, t=25 °C). Оптичне обертання першої елюйованої сполуки (T_r 18,0 хв) було рівне $[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$ (c=0,1; хлороформ); а оптичне обертання другої елюйованої сполуки (T_r 23,3 хв) було рівне $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$ (c=0,1; хлороформ).

Абсолютну конфігурацію сполук не визначали.

Приклад 134

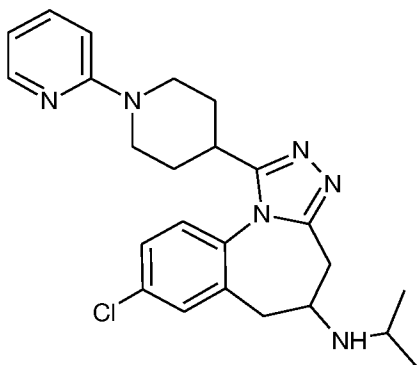
8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 111) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 409,3 (M+H)⁺.

Приклад 135

8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



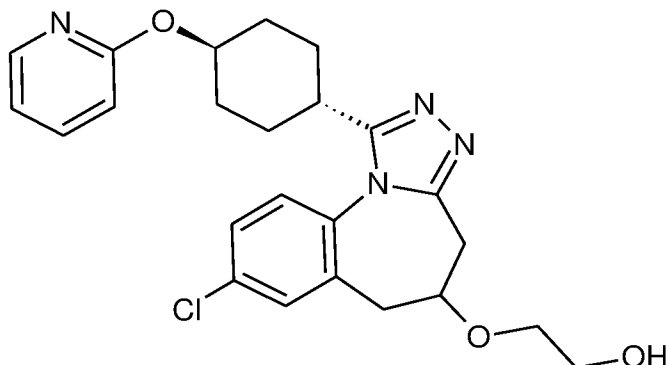
Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 2) способом, описаним у Прикладі 24. МС

(ІЕР) m/z 437,4 ($M+H$)⁺.

Приклад 136

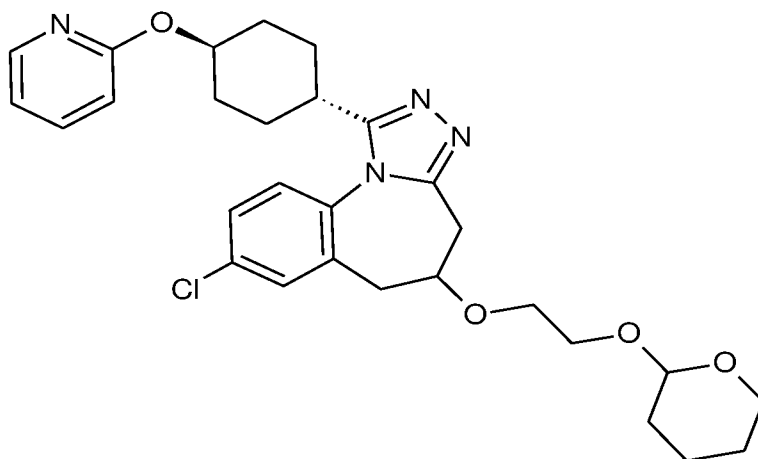
2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)етанол

5



а) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]-5,5-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін

10



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 539,1 ($M+H$)⁺.

15

б) 2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)етанолу

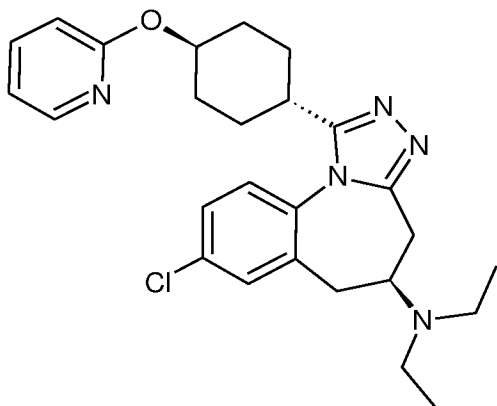
Суміш 146 мг (0,27 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]-5,5-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Стадія а) Прикладу 136), 4 мл оцтової кислоти, 2 мл THF і 1 мл води перемішували при 45 °С протягом 20 годин, потім розбавили водою. Отриману суміш підлучили насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували й сконцентрували з одержанням 118 мг (96 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 455,4 ($M+H$)⁺.

20

Приклад 137

(5S)-8-хлор-N,N-діетил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

25

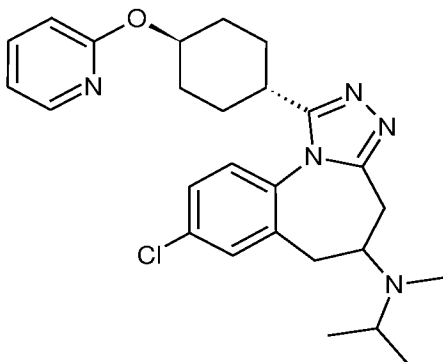


Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і ацетальдегіду способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 466,4 (M+H)⁺.

5

Приклад 138

8-хлор-N-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



10

Суміш 110 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 24), 15 мл метанолу, 182 мкл 37 %-вого розчину формальдегіду у воді і 28 мкл оцтової кислоти охолодили до 5 °С і до реакційної суміші додали 169 мг (0,8 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію з такою швидкістю, аби температура усередині реактора залишалася нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили у воді і рН довели до 8 за допомогою додавання насиченого розчину NaHCO₃, потім суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували з одержанням 107 г (94 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 466,2 (M+H)⁺.

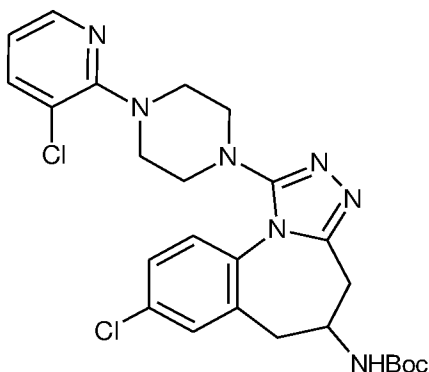
15

20

Приклад 139

трет-бутил {8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}карбамат

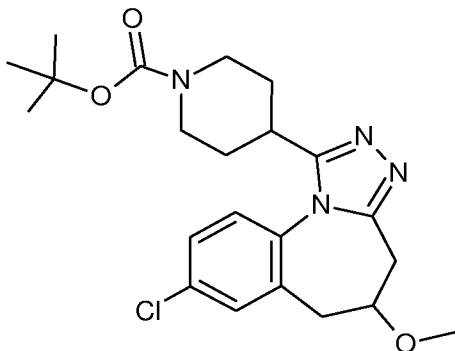
25



Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Інтермедіат 94) і 1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазину способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 530,4 (M+H)⁺.

5 Приклад 140

трет-бутил 4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

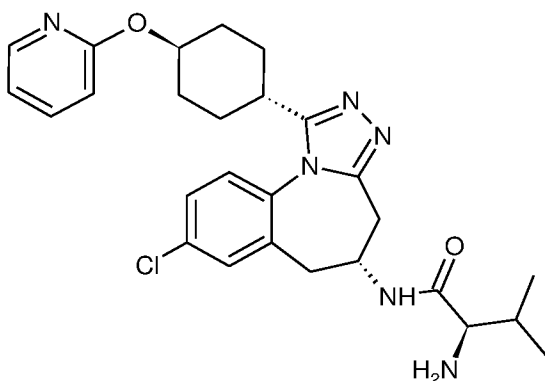


10

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і трет-бутил-4-(гідразинілкарбоніл)піперидин-1-карбоксилату способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 433,2 (M+H)⁺.

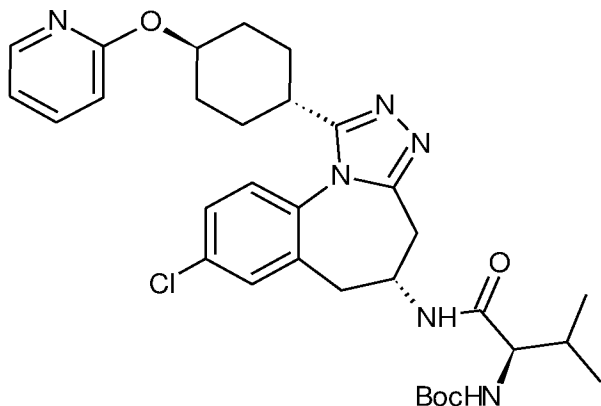
Приклад 141

15 N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-D-валінамід



20

а) Трет-бутил-[(2R)-1-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат



25

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і циклобутанкарбонової

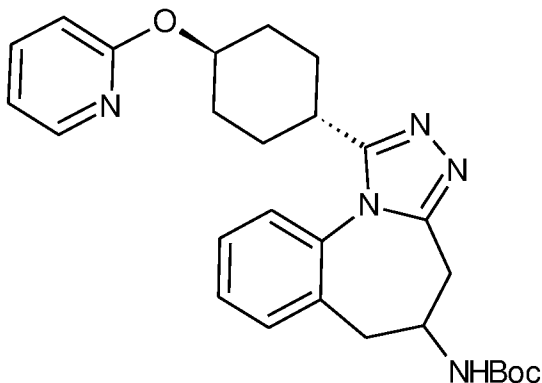
кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

b) N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-D-валінамід

5 Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[(2R)-1-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 141) способом, описаним у Прикладі 6. $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 509,2 (M+H)⁺.

Приклад 142

10 трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат

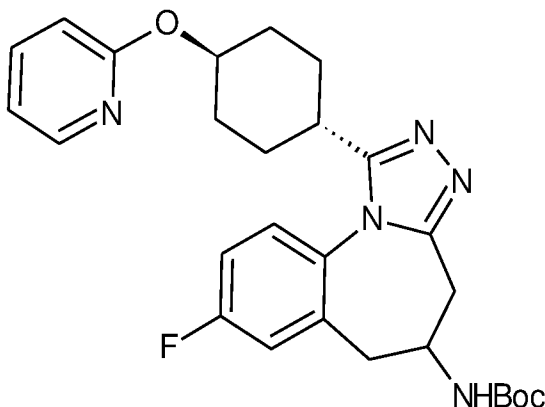


15 Суміш 552 мг (1,8 ммоль) трет-бутил-[2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 105), 27 мл 1,4-діоксану, 464 мг (1,97 ммоль) транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексанкарбодіазиду (WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) і 10 мкл концентрованої соляної кислоти кип'ятили із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 6,5 годин, потім сконцентрували. Залишок очистили за допомогою

20 хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=95:5 як елюент з одержанням 567 мг (66 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 476,2 (M+H)⁺.

Приклад 143

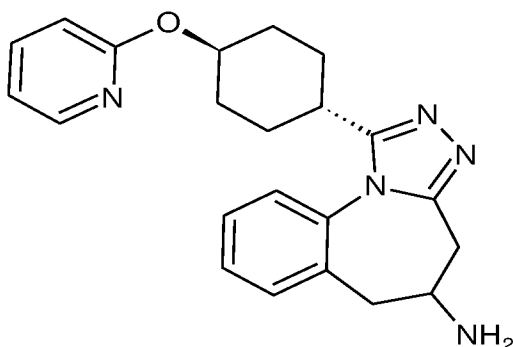
25 трет-бутил {8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



30 Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Стадія г) одержання Інтермедіату 106) способом, описаним у Прикладі 142. МС (ІЕР) m/z 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 144

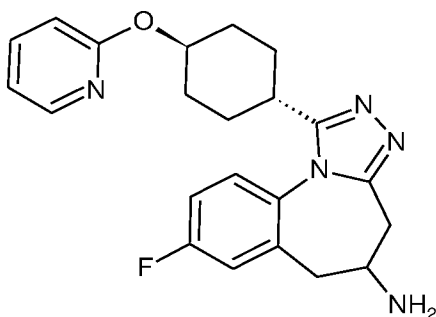
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



5 Титульну сполуку отримали з трет-бутил {1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 142) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 376,2 (M+H)⁺.

Приклад 145

8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

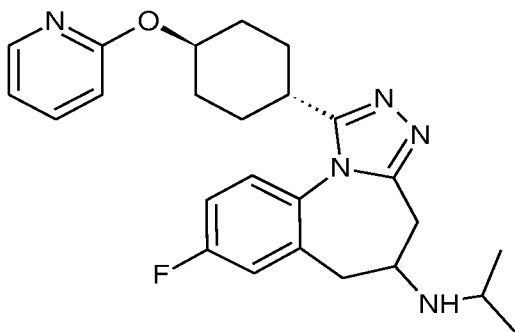


10

15 Титульну сполуку отримали з трет-бутил {8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату (Приклад 143) способом, описаним у Прикладі 6. МС (ІЕР) m/z 394,2 (M+H)⁺.

Приклад 146

8-фтор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

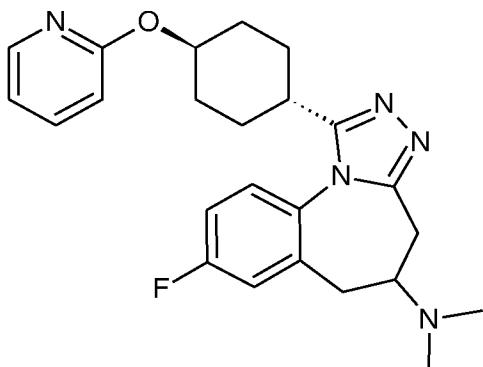


20

Титульну сполуку отримали з 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 145) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 436,2 (M+H)⁺.

Приклад 147

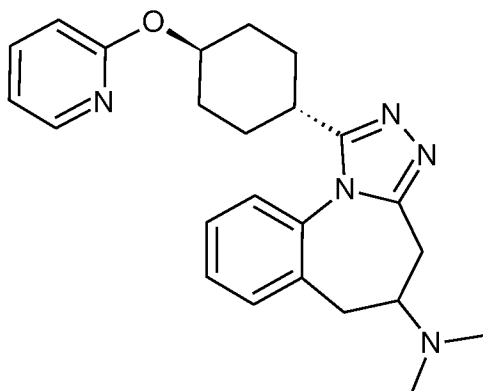
25 8-фтор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



5 Титульну сполуку отримали з 8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 145) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 436,2 (M+H)⁺.

Приклад 148

N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



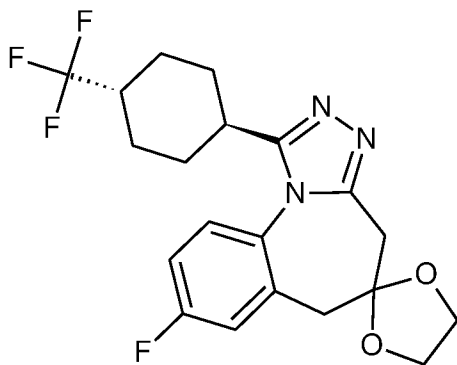
10

Титульну сполуку отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 144) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 404,2 (M+H)⁺.

15

Приклад 149

8'-фтор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



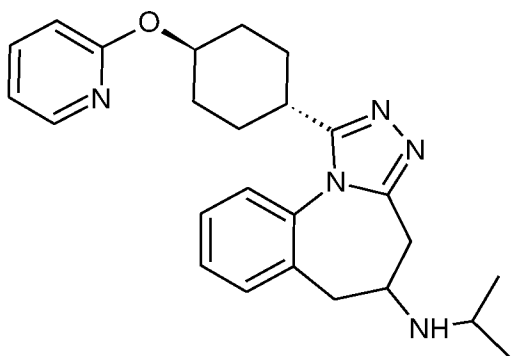
20

Титульну сполуку отримали з 7-фтор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2-(3Н)-ону (Інтермедіат 92) і транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 55) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 404,2 (M+H)⁺.

Приклад 150

25

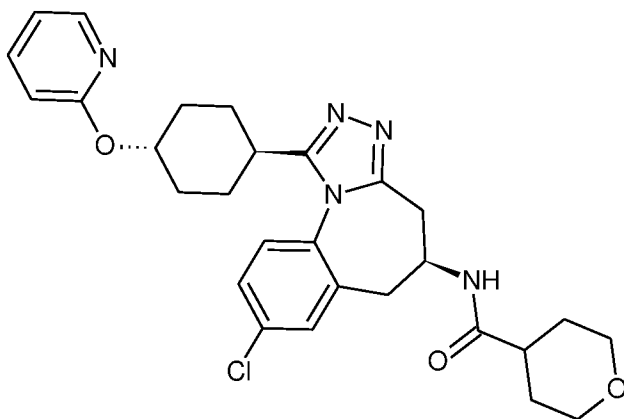
N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульну сполуку отримали з 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 144) способом, описаним у Прикладі 24.
 5 МС (ІЕР) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Приклад 151

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксамід



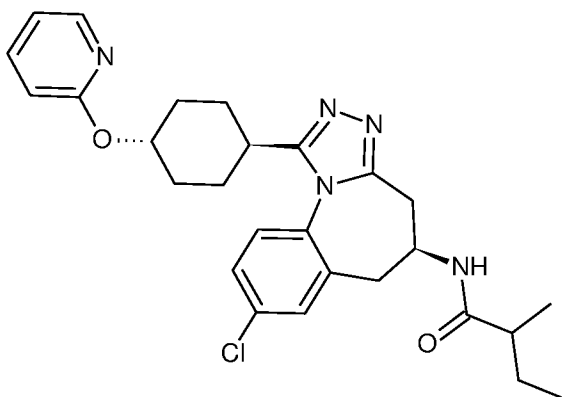
10

Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і тетрагідро-2Н-піран-4-карбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (с=0,1; метанол);

15 МС (ІЕР) m/z 522,2 (M+H)⁺.

Приклад 152

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2-метилбутанамід

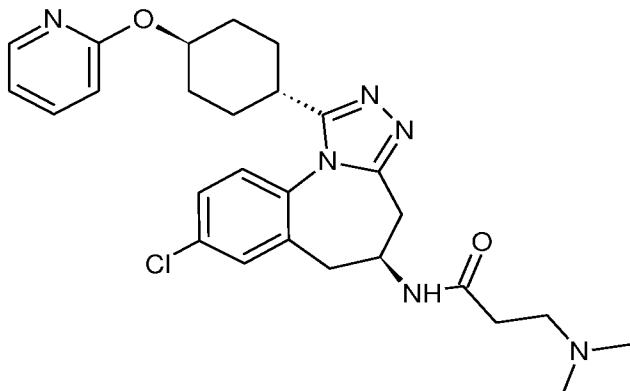


20

Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 2-метилмасляної кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 153

N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)-N³,N³-диметил-β-аланінамід



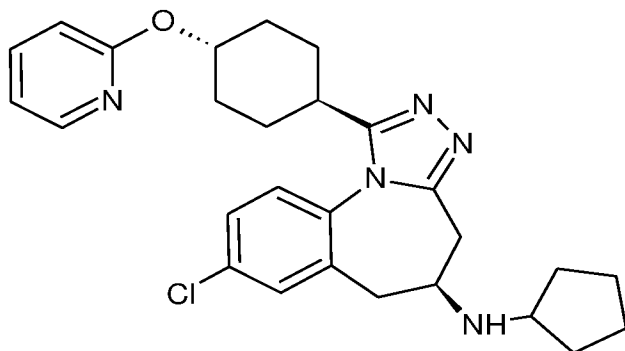
5

Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 3-(диметиламіно)пропанової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 509,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 154

(5S)-8-хлор-N-циклопентил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



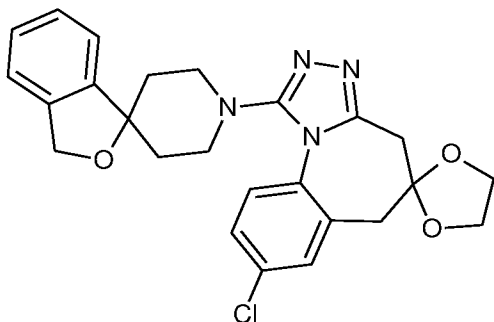
15

Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і циклопентанону способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 478,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 155

8'-хлор-1'--(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



25

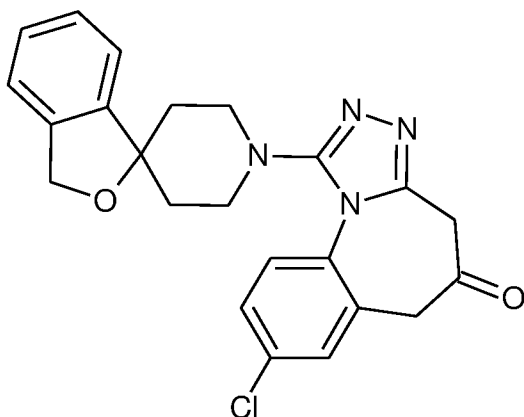
Титульну сполуку отримали з 1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепіну (Інтермедіат 95) і 3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидину]

(Combi-Blocks) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 465,2 (M+H)⁺.

Приклад 156

8-хлор-1'-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он

5

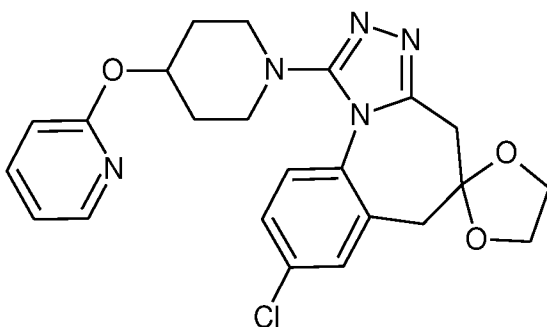


Титульну сполуку отримали з 8'-хлор-1'-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 155) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 421,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 157

8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



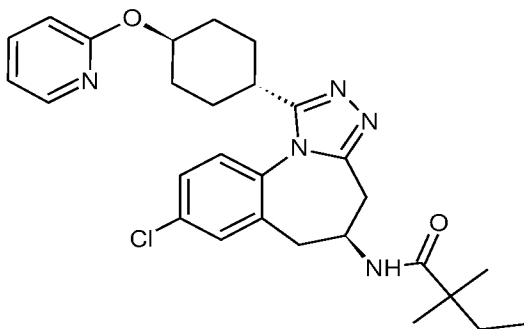
15

Титульну сполуку отримали з 1'-бром-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Інтермедіат 96) і 2-(піперидин-4-ілокси)піридину способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 454,1 (M+H)⁺.

20

Приклад 158

N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2,2-диметилбутанамід



25

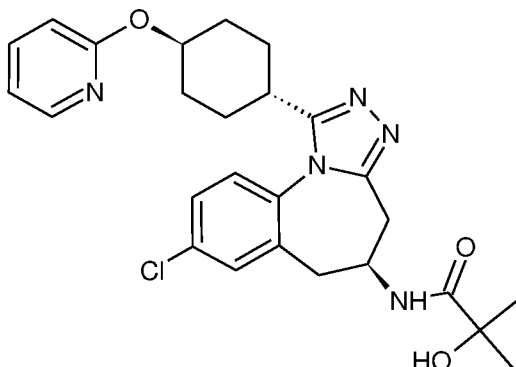
Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 2,2-диметилмасляної кислоти способом, описаним для стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР)

m/z 508,2 (M+H)⁺.

Приклад 159

N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід

5



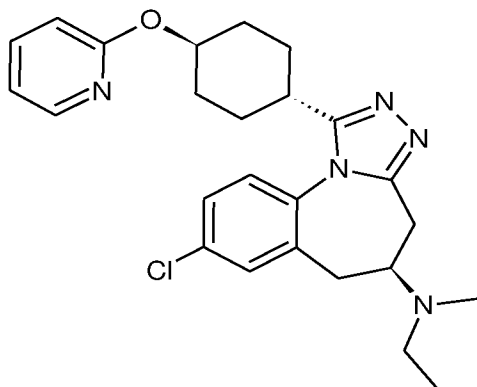
Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 2-гідрокси-2-метилпропанової кислоти способом, описаним для стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 496,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 160

(5S)-8-хлор-N-етил-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін

15

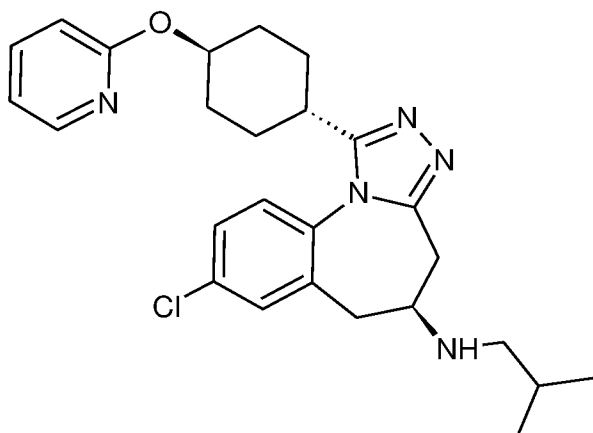


Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 78) і ацетальдегіду способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 161

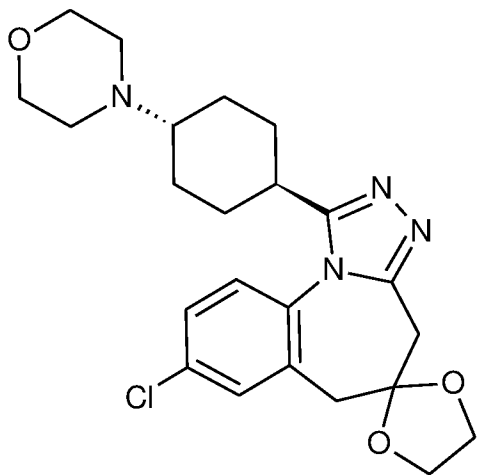
(5S)-8-хлор-N-(2-метилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



5 Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) та ізобутиральдегіду способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 466,2 (M+H)⁺.

Приклад 162

8'-хлор-1'-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін] гідрохлорид



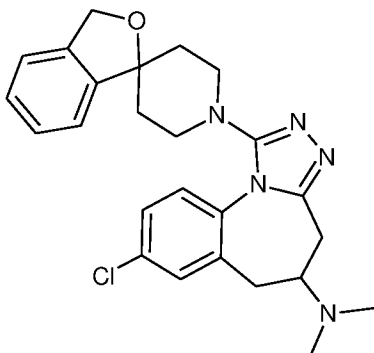
10

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексанкарбонової кислоти гідразиду (Інтермедіат 81) способом, описаним у Прикладі 47. МС (ІЕР) m/z 445,2 (M+H)⁺.

15

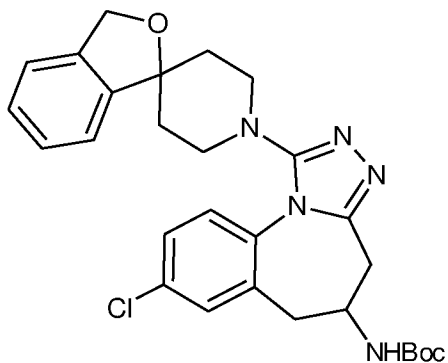
Приклад 163

8-хлор-N,N-диметил-1-(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



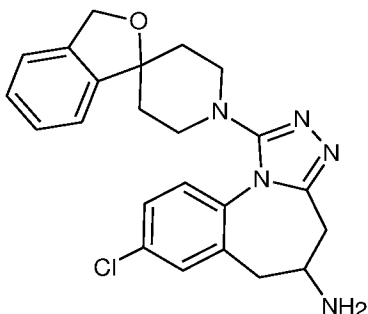
20

а) трет-бутил-[8-хлор-1-(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]карбамат



5 Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Інтермедіат 94) і 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидину] (Combi-Blocks) способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 522,5 (M+H)⁺.

b) 8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



10

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)карбамату (Стадія а) Прикладу 163) способом, описаним у Прикладі 6, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

15

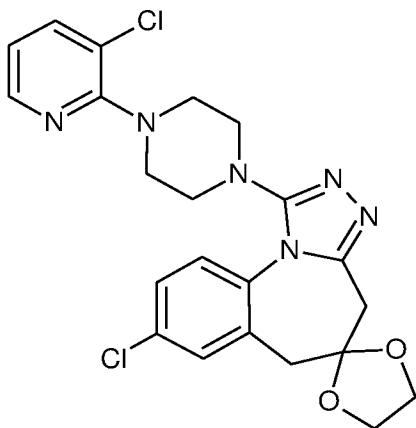
с) 8-хлор-N,N-диметил-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія b) Прикладу 163) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 450,1 (M+H)⁺.

20

Приклад 164

8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



25

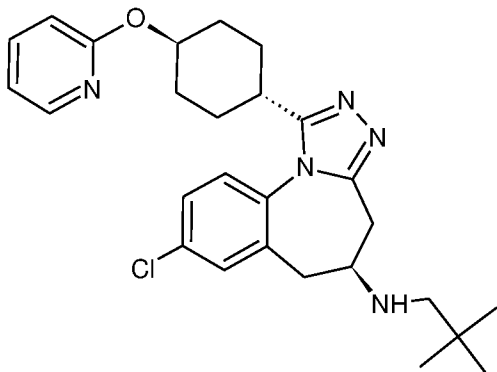
Титульну сполуку отримали з 1'-бром-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Інтермедіат 96) і 1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазину

способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 473,1 (M+H)⁺.

Приклад 165

(5S)-8-хлор-N-(2,2-диметилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

5

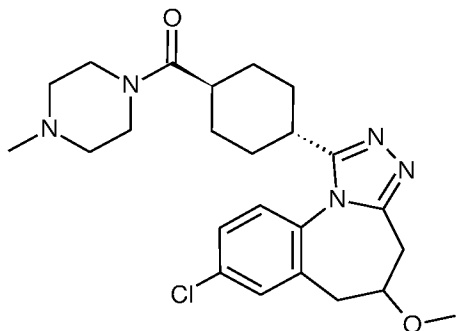


Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і триметилацетальдегіду способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 522,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 166

[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил](4-метилпіперазин-1-іл)метанон



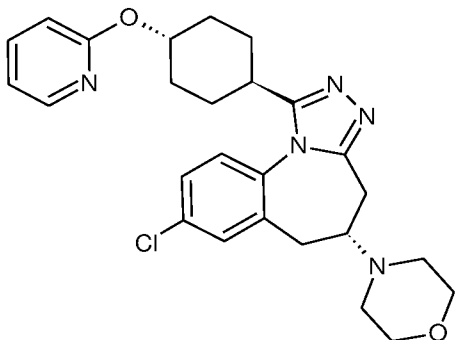
15

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і транс-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]циклогексанкарбогідрозиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 107) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 458,3 (M+H)⁺.

20

Приклад 167

(5R)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін

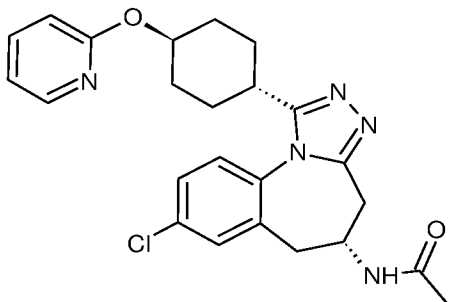


25

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і біс(2-йодоетилового) ефіру способом, описаним у Прикладі 117. МС (ІЕР) m/z 480,2 (M+H)⁺.

Приклад 168

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)ацетамід



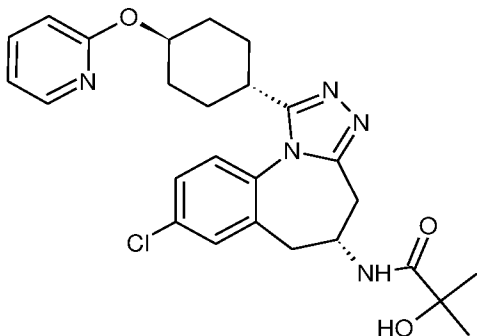
5

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним у Прикладі 9. МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 169

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід



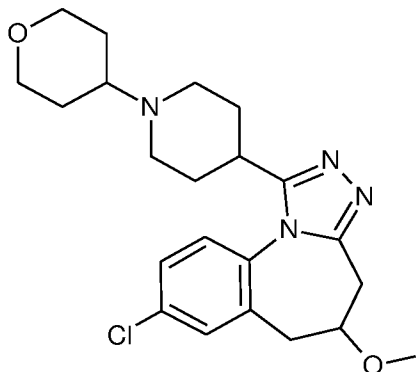
15

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і 2-гідрокси-2-метилпропанової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 496,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 170

8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін



25

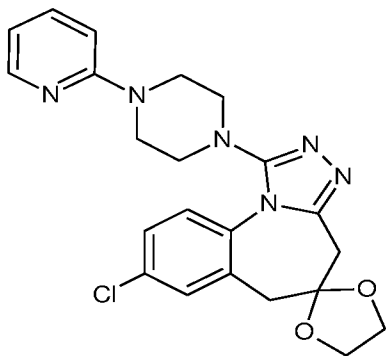
Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-карбогідрозиду (Інтермедіат 108) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 417,2 (M+H)⁺.

Приклад 171

30

8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-

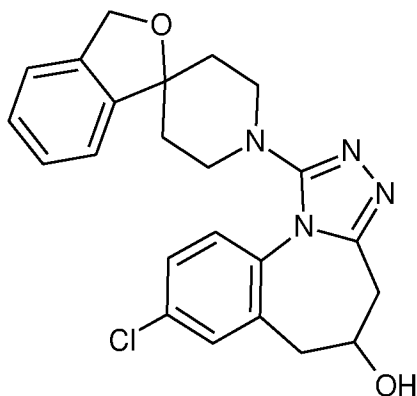
а)[1]бензазепін]



5 Титульну сполуку отримали з 1'-бром-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну (Інтермедіат 96) і 1-(піридин-2-іл)піперазину способом, описаним у Прикладі 94. МС (ІЕР) m/z 439,2 (M+H)⁺.

Приклад 172

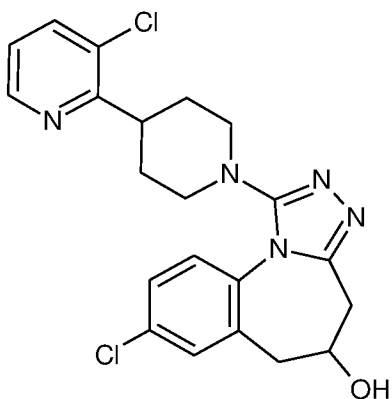
8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



15 Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 156) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 423,2 (M+H)⁺.

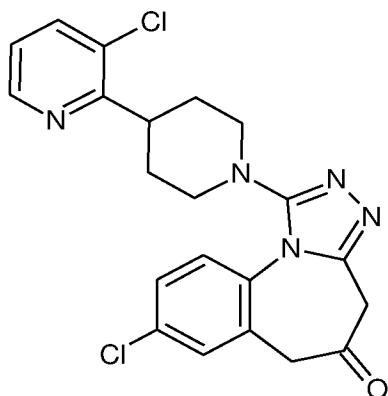
Приклад 173

8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



а) 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он

25



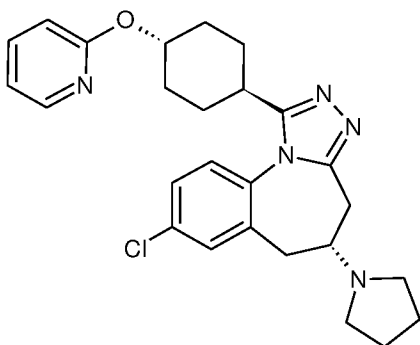
Титульну сполуку отримали з 8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4Н,6Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 164) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 429,0 (M+H)⁺.

b) 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Стадія а) Прикладу 173) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 431,1 (M+H)⁺.

Приклад 174

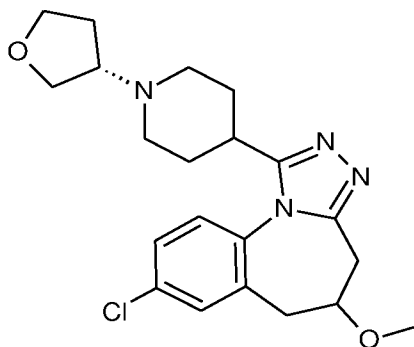
(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-(піролідин-1-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і 1,4-дибромбутану способом, описаним у Прикладі 117. МС (ІЕР) m/z 464,2 (M+H)⁺.

Приклад 175

8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



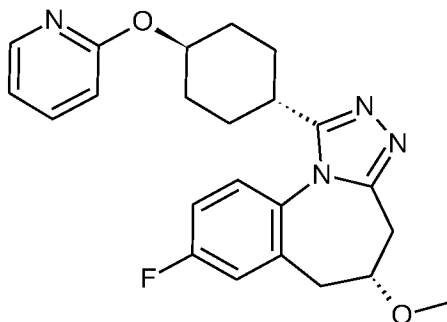
Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбодіаміду (Стадія b) одержання Інтермедіату 109) способом, описаним у Прикладі 108. МС

(IEP) m/z 403,2 (M+H)⁺.

Приклад 176

(5R)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін

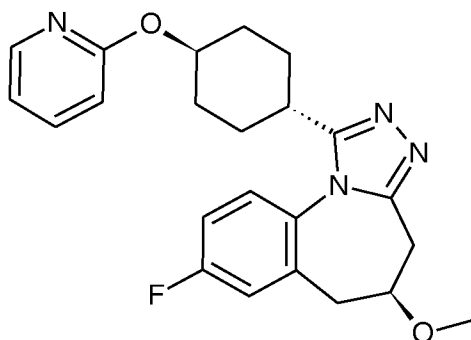
5



i

Приклад 177

10 (5S)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін

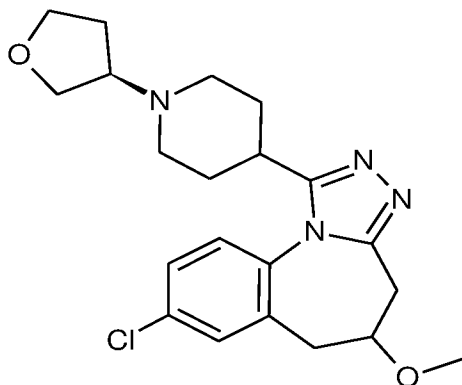


15 Титульні сполуки отримали з рацемату 8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін (Приклад 134) за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRALPAK IG з препаративною 20 мкм стаціонарною фазою, 5x30 см; F=50 мл/хв, елюент: трет-бутилметилловий ефір:дихлорметан:етанол = 92:3:5; ізократична, t=25 °C). Оптичне обертання першої

20 елююваної сполуки (T_r 17,3 хв) було рівне $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c=0,1;метанол); а оптичне обертання другої елююваної сполуки (T_r 21,7 хв) було рівне $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (c=0,1;метанол). Абсолютну конфігурацію сполук не визначали.

Приклад 178

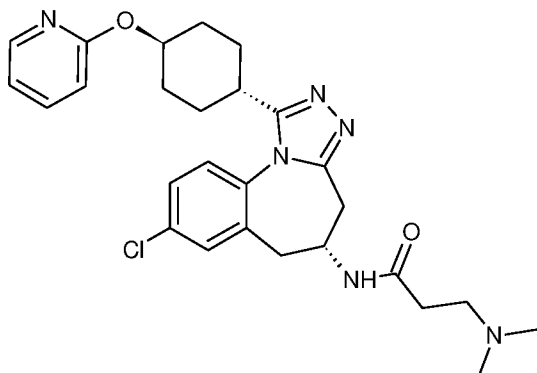
25 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 110) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 403,2 (M+H)⁺.

5 Приклад 179

N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-N³,N³-диметил-β-аланінамід

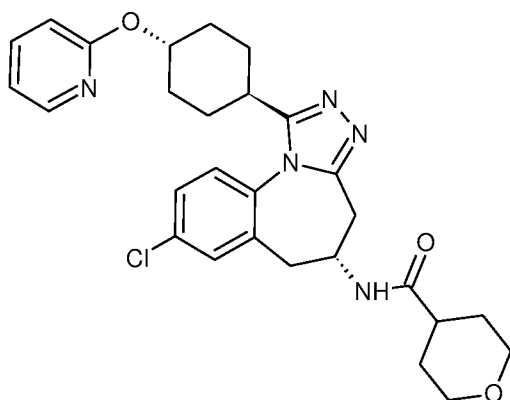


10

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і 3-(диметиламіно)пропанової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 110. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 509,2 (M+H)⁺.

15 Приклад 180

N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-тетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід

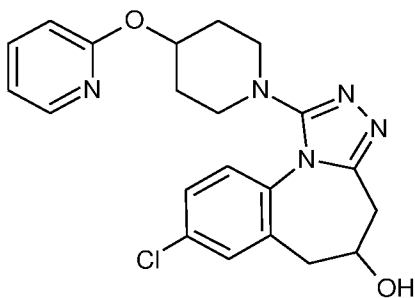


20

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 522,2 (M+H)⁺.

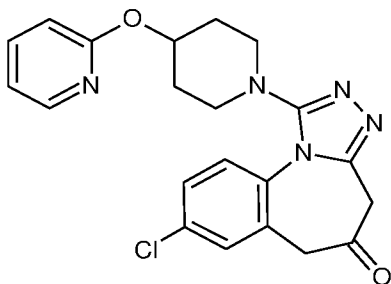
25 Приклад 181

8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол



а) 8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-он

5



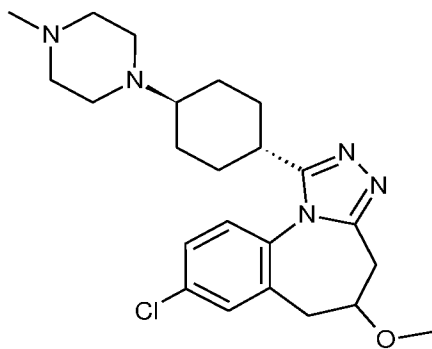
Титульну сполуку отримали з 8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 157) способом, описаним у Прикладі 48, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

б) 8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ол

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Стадія а) Прикладу 181) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 412,2 (M+H)⁺.

Приклад 182

8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



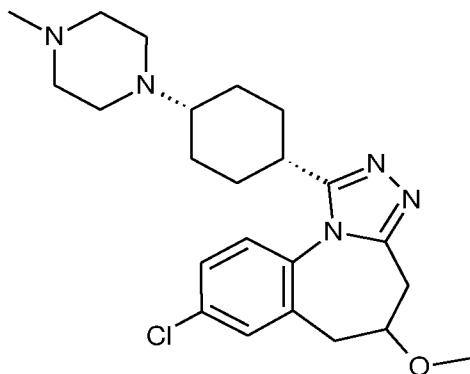
20

і

Приклад 183

8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін

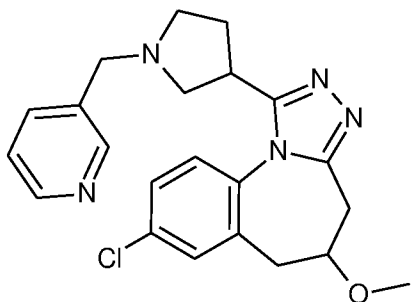
25



Титульні сполуки отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і суміші цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 113) і транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 114) способом, описаним у Прикладі 108. Цис-і транс-ізомери розділили за допомогою препаративної ВЕРХ (Lux Amylose із стаціонарною фазою 1,5 мкм; 150x21,2 мм; A=22 мл/хв; елюент: А: вода + 0,1 % TFA, В: ацетонітрил + 0,1 % TFA, градієнт: В % 10→90; t=40 °C). За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії перша фракція (час утримання: 6,6 хвилин) була 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіном (Приклад 182), тоді як друга фракція (час утримання: 8,6 хвилин) була 8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіном (Приклад 183). МС (ІЕР) m/z 430,2 (M+H)⁺.

Приклад 184

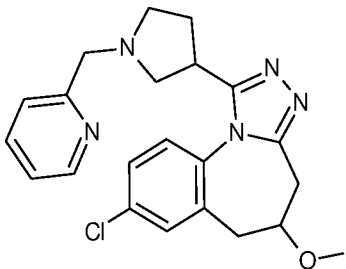
8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-карбогідрозиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 115) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,2 (M+H)⁺.

Приклад 185

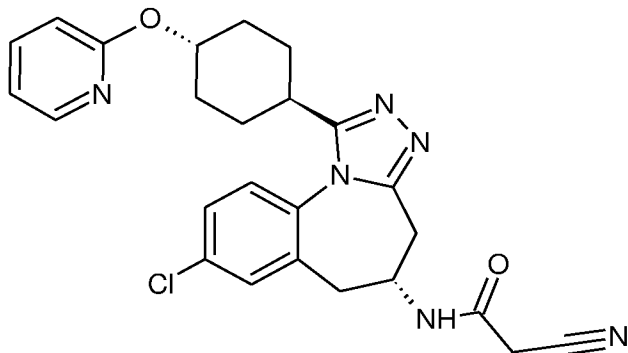
8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-карбогідрозиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 116) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,2 (M+H)⁺.

Приклад 186

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-ціаноацетамід



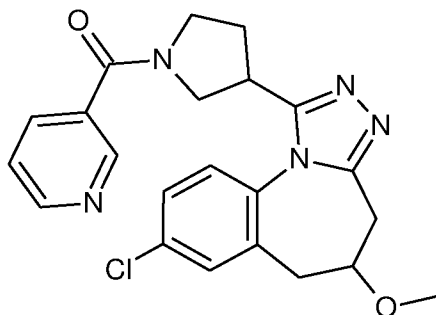
5

Титульну сполуку отримали з ((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і ціанооцтової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 477,3 (M+H)⁺.

10

Приклад 187

[3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піролідин-1-іл](піридин-3-іл)метанон



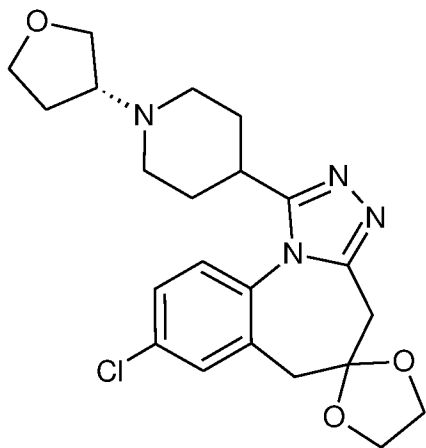
15

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідин-3-карбогідрозиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 117) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 424,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 188

8'-хлор-1'-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-(1,2,4)триазоло[4,3-а][1]бензазепін]

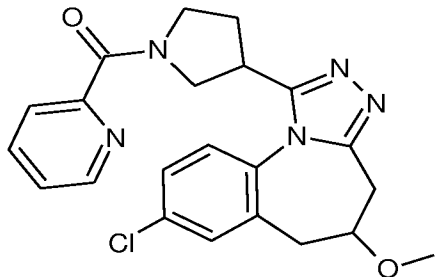


25

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і 1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-карбонілідіаміду (Стадія b) одержання Інтермедіату 110) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 431,2 (M+H)⁺.

Приклад 189

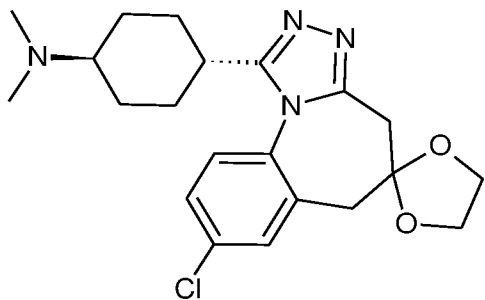
- 5 [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-1-іл)піролідин-1-іл](піридин-2-іл)метанон



- 10 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідин-3-карбонілідіаміду (Стадія d) одержання Інтермедіату 118) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 424,2 (M+H)⁺.

Приклад 190

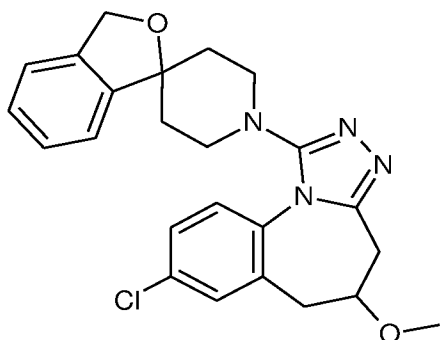
- 15 транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]-1'-іл)-N,N-диметилциклогексанамін



- 20 У атмосфері аргону до суміші 100 мг (0,69 ммоль) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53), 10 мл дихлорметану і 218 мг (1,58 ммоль) K₂CO₃ додали 117 мг (0,788 ммоль) триметилексонію тетрафторборату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім профільтрували. Фільтрат сконцентрували і залишок розчинили в 20 мл ацетонітрилу. Додали 39 мкл (0,51 ммоль) трифтороцтової кислоти і 87,6 мг (0,47 ммоль) транс-4-(диметиламіно)циклогексанкарбонілової кислоти гідрозиду (Інтермедіат 80) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 3 годин. Після концентрації залишок розчинили в дихлорметані і промили 5 %-вим розчином HCl. Органічну фазу відкинули. рН кислої водної фази довели до 8 за допомогою залужування насиченим розчином Na₂CO₃ і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:розчин гідроксиду амонію = 180:10:1 як елюент і отримали 56 мг (35 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 403,2 (M+H)⁺.

Приклад 191

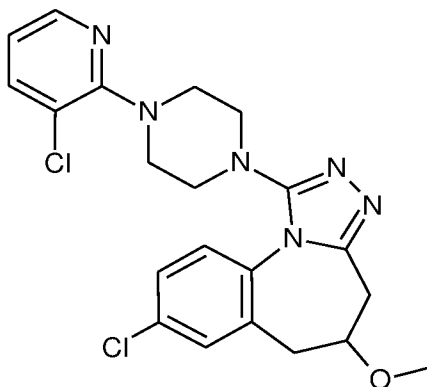
- 35 8-хлор-5-метокси-1-(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін



5 Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(1'H,3H-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-олу (Приклад 172) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 437,2 (M+H)⁺.

Приклад 192

8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5-метокси-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін

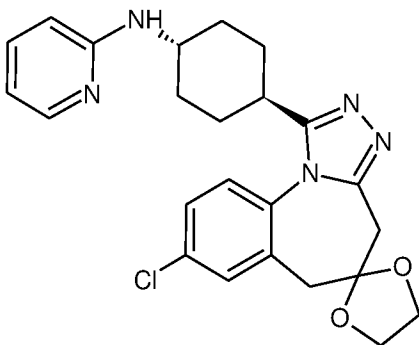


10

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-олу (Приклад 173) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 445,2 (M+H)⁺.

15 Приклад 193

N-[транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил]піридин-2-амін

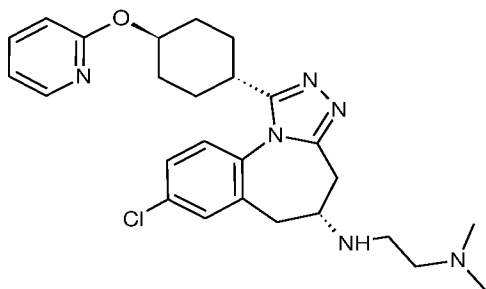


20

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-(піридин-2-іламіно)циклогексанкарбонітриду (Стадія b) одержання Інтермедіату 135) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

Приклад 194

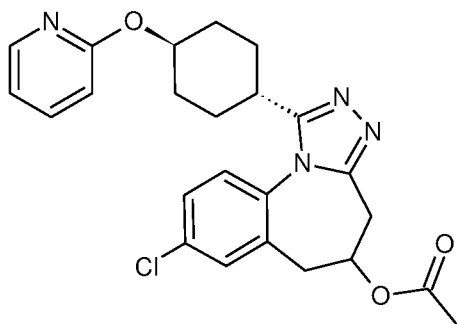
25 N'-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]-N,N-диметилетан-1,2-діамін



Суміш 100 мг (0,24 ммоль) (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8), 15 мл етанолу, 14 мкл (0,24 ммоль) оцтової кислоти, 30 мг (0,24 ммоль) 2-(диметиламіно)ацетальдегіду гідрохлориду і 46 мг (0,73 ммоль) ціаноборогідриду натрію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили в насиченому розчині NaHCO_3 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:розчин гідроксиду амонію = 95:5:0,1 як елюент і отримали 39 мг (33 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 481,3 ($M+H$)⁺.

Приклад 195

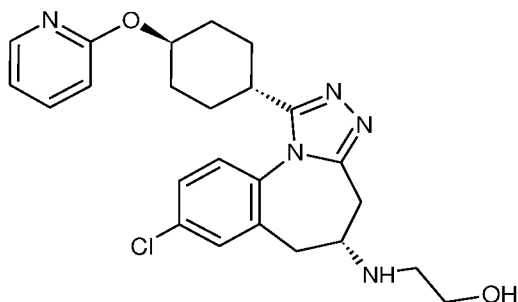
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ілу ацетат



Суміш 100 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55), 10 мл дихлорметану, 23 мкл (0,24 ммоль) оцтового ангідриду і 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім додали 23 мкл (0,24 ммоль) оцтового ангідриду і 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА і продовжили перемішування при кімнатній температурі протягом наступних 24 годин. Потім додали 23 мкл (0,24 ммоль) оцтового ангідриду і 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА і продовжили перемішування при кімнатній температурі протягом наступних 24 годин. Суміш сконцентрували й очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:розчин гідроксиду амонію = 9:1:0,1 як елюент і отримали 47 мг (43 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 453,2 ($M+H$)⁺.

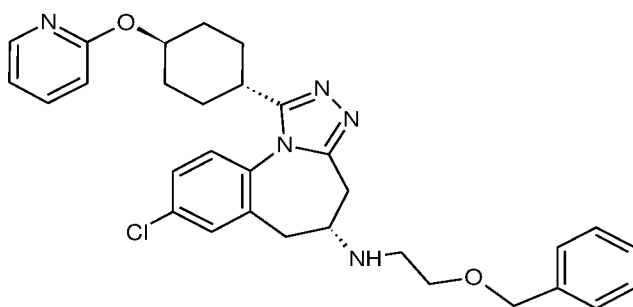
Приклад 196

2-(((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етанол



а) (5R)-N-[2-(бензилокси)етил]-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-

4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



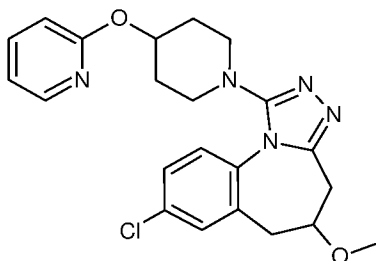
5 Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і бензилоксиацетальдегіду способом, описаним у Прикладі 194. МС (ІЕР) m/z 544,3 (M+H)⁺.

b) 2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етанолу

10 Суміш 144 мг (0,26 ммоль) (5R)-N-[2-(бензилокси)етил]-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія а) Прикладу 196) і 30 мл 6N розчину HCl кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолодили до кімнатної температури і довели рН суміші до 7 за допомогою додавання насиченого розчину Na₂CO₃. Отриману суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок кристалізували 15 хлороформом з одержанням 53 мг (44 %) титульної сполуки. Матковий розчин очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 95:5 як елюент і отримали 59 мг (49 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 454,2 (M+H)⁺.

Приклад 197

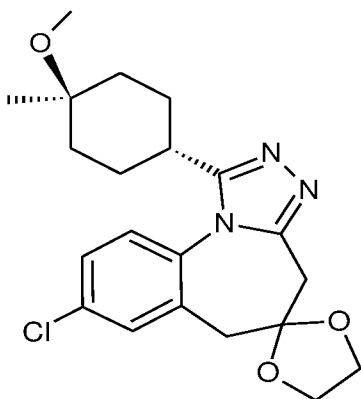
20 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



25 Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 181) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 426,2 (M+H)⁺.

Приклад 198

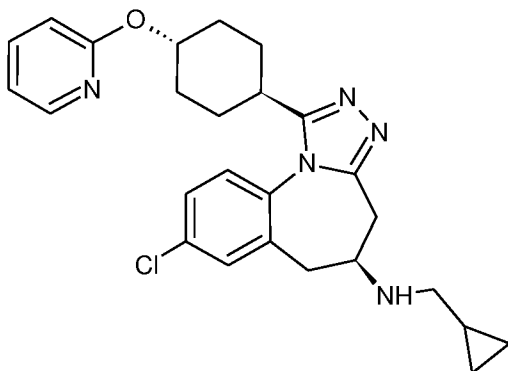
30 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



У атмосфері аргону до суміші 100 мг (0,39 ммоль) 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і 10 мл дихлорметану додали 3 мкл (0,04 ммоль) трифтороцтової кислоти і 70 мг (0,47 ммоль) триметилоксонію тетрафторборату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додали 147 мг (0,79 ммоль) суміші цис-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду і транс-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 119) у співвідношенні 21:79 і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 8 годин. Після концентрації залишок розчинили в 20 мл 1,4-діоксану і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6 годин, потім сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол: розчин гідроксиду амонію = 180:10:1 як елюент і отримали 82 мг (52 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 404,1 (M+H)⁺.

Приклад 199

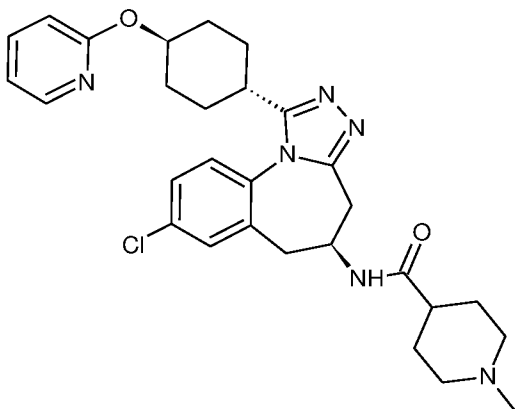
(5S)-8-хлор-N-(циклопропілметил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і циклопропанкарбоксальдегіду способом, описаним у Прикладі 24. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 464,2 (M+H)⁺.

Приклад 200

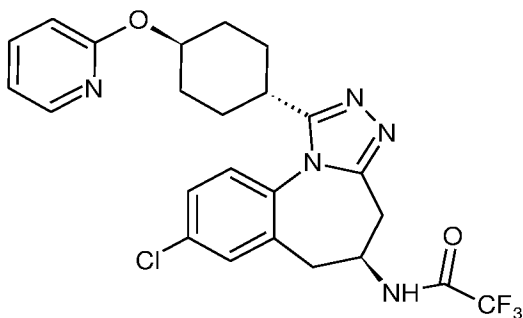
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-1-метилпіперидин-4-карбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 1-метилпіперидин-4-карбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 535,5 (M+H)⁺.

Приклад 201

N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2,2-трифторацетамід

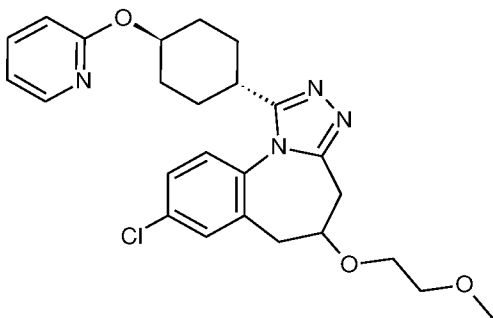


Суміш 82 мг (0,2 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7), 5 мл дихлорметану, 73 мкл (0,4 ммоль) DIPEA і 55 мкл (0,4 ммоль) трифтороцтового ангідриду перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додали 73 мкл (0,4 ммоль) DIPEA і 55 мкл (0,4 ммоль) трифтороцтового ангідриду й продовжили перемішування протягом 3 годин. Суміш розбавили дихлорметаном, промили насиченим розчином NaHCO_3 , висушили над Na_2SO_4 , профільтрували й сконцентрували з одержанням 100 мг (99 %) титульної сполуки. $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (с=0,1; метанол);

МС (ІЕР) m/z 506,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 202

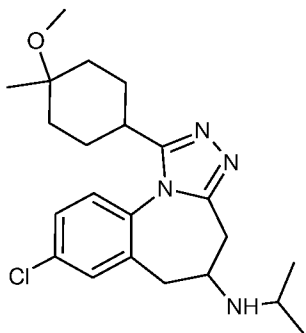
8-хлор-5-(2-метоксіетокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



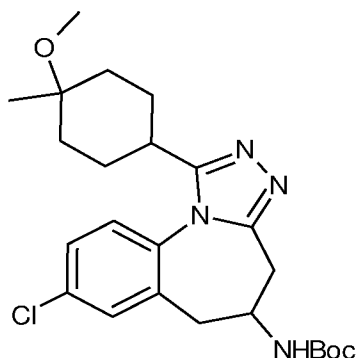
Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і 2-брометилметилового ефіру способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 469,4 ($M+H$)⁺.

Приклад 203

8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

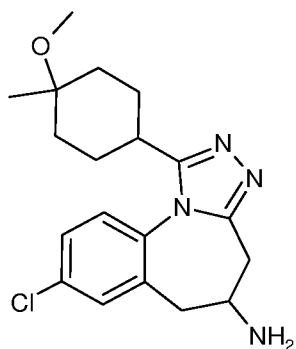


а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 4) і суміші цис-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду і транс-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 119) у співвідношенні 21:79 способом, описаним у Прикладі 1. МС (ІЕР) m/z 461,4 (M+H)⁺.

b) 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін



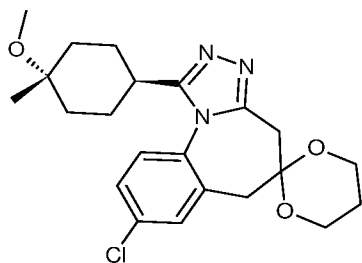
Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 203) способом, описаним у Прикладі 2, і її використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

c) 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Стадія b) Прикладу 203) способом, описаним у Прикладі 2, це була суміш цис-і транс-ізомерів у співвідношенні 8:92. МС (ІЕР) m/z 403,2 (M+H)⁺.

Приклад 204

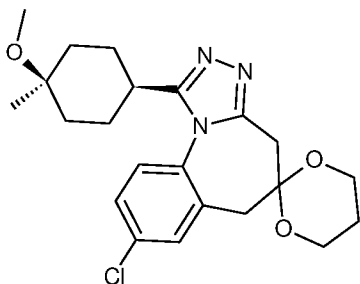
8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



i

Приклад 205

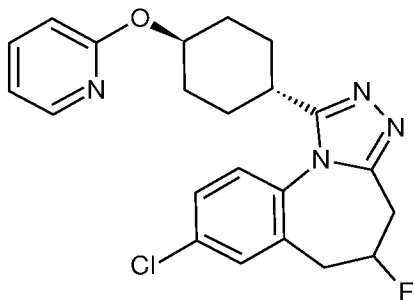
8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульні сполуки отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксан]-2(3Н)-
 ону (Інтермедіат 98) і суміші у співвідношенні 21:79 цис-4-метокси-4-
 метилциклогексанкарбогідрозиду і транс-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду
 (Інтермедіат 119) способом, описаним у Прикладі 198. Цис-і транс-ізомери розділили за
 допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші
 дихлорметан:етанол:розчин гідроксиду амонію = 180:10:1 як елюент. За результатами ¹Н-ЯМР
 спектроскопії першою фракцією був 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-
 спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін] (Приклад 204), тоді як другою фракцією
 був 8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін] (Приклад 205). МС (ІЕР) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Приклад 206

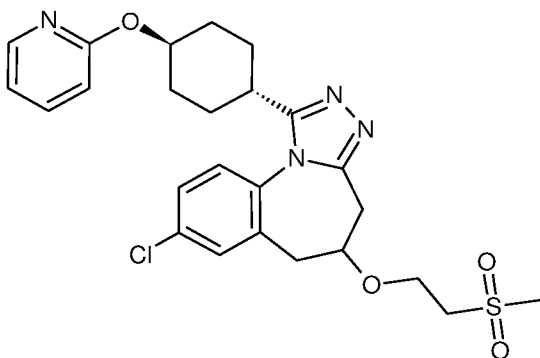
8-хлор-5-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а][1]бензазепін



У атмосфері аргону перемішуваний розчин 170 мг (0,41 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-
 ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) в 10
 мл дихлорметану охолодили до -78 °С і додали розчин 147 мг (0,91 ммоль) (диетиламіно)сірки
 трифториду в 5 мл дихлорметану. Реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної
 температури протягом 5 годин, потім розбавили насиченим розчином NaHCO₃, розділили фази і
 водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄,
 профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою зворотнофазної колонкової
 флеш-хроматографії з використанням суміші ацетонітрилу й води, що містила 0,1 % TFA=35:65
 як елюент і отримали 15 мг (9 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 413,1 (M+H)⁺.

Приклад 207

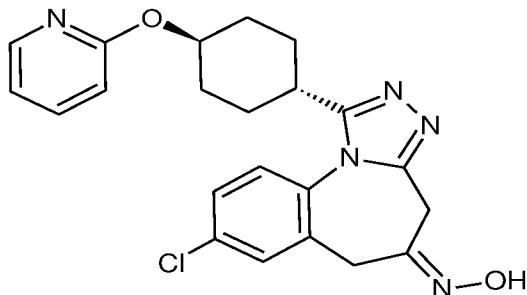
8-хлор-5-[2-(метилсульфоніл)етокси]-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-
 4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і 1-бром-2-(метилсульфоніл)етану способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 517,1 (M+H)⁺.

Приклад 208

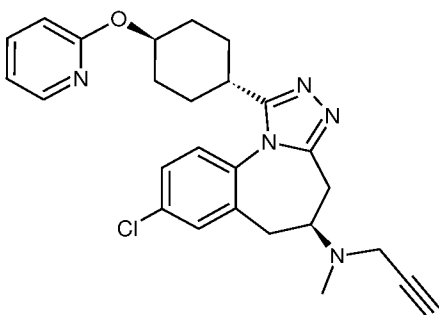
- 5 8-хлор-N-гідрокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-імін



- 10 Суміш 100 мг (0,245 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Приклад 54), 5 мл піридину, 5 мл метанолу і 17 мг (0,245 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин, потім сконцентрували. Залишок розчинили в дихлорметану, промили 5 %-вим розчином лимонної кислоти й водою, органічні фази висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою зворотнофазної колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:розчин гідроксиду амонію = 180:10:1 як елюент і отримали 34 мг (33 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 424,1 (M+H)⁺.
- 15

Приклад 209

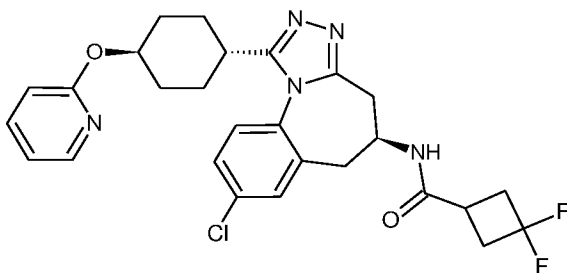
- 20 (5S)-8-хлор-N-метил-N-(проп-2-ін-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



- 25 Суміш 43 мг (0,1 ммоль) (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 78), 5 мл ацетону, 20 мкл (0,13 ммоль) 80 %-вого розчину пропегілброміду в толуолі і 42 мг (0,13 ммоль) карбонату цезію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додали 20 мкл (0,13 ммоль) 80 %-вого розчину пропегілброміду в толуолі і 42 мг (0,13 ммоль) карбонату цезію і продовжили перемішування протягом наступних 20 годин. Реакційну суміш профільтрували, фільтрат сконцентрували й залишок очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:етанол = 9:1 як елюент з одержанням 30 мг (64 %) титульної сполуки. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 462,1 (M+H)⁺.
- 30

Приклад 210

- 35 N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3,3-дифторциклобутанкарбоксамід

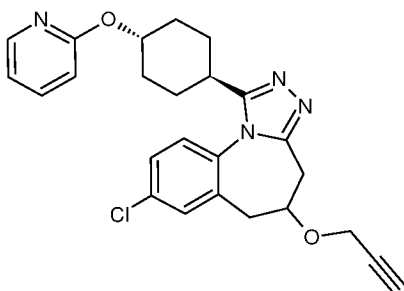


Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 3,3-дифторциклобутанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} =$

37° (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 528,2 (M+H)⁺.

Приклад 211

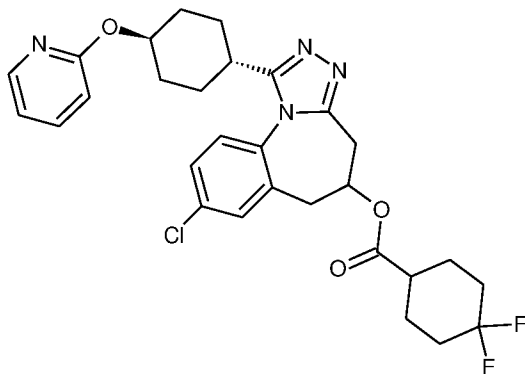
8-хлор-5-(проп-2-ін-1-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і 80 %-вого розчину пропегілброміду в толуолі способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 449,2 (M+H)⁺.

Приклад 212

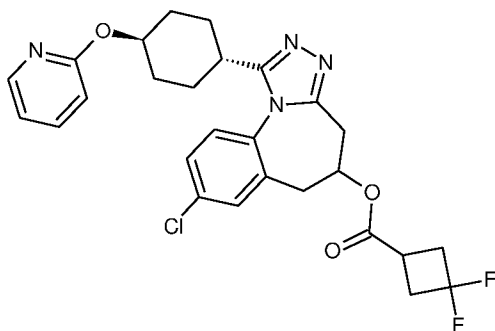
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 4,4-дифторциклогексану карбоксилат



У атмосфері аргону суміш 80 мг (0,19 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55), 15 мл дихлорметану, 35 мг (0,21 ммоль) 4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти, 44 мг (0,21 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і 2,4 мг (0,02 ммоль) 4-(диметиламіно)піридину перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після завершення реакції суміш розбавили водою, 10 %-вим розчином NaHCO₃ і дихлорметаном. Фази розділили, органічну фазу висушили над MgSO₄, профільтрували й сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 95:5 як елюент і отримали 66 мг (61 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 557,2 (M+H)⁺.

Приклад 213

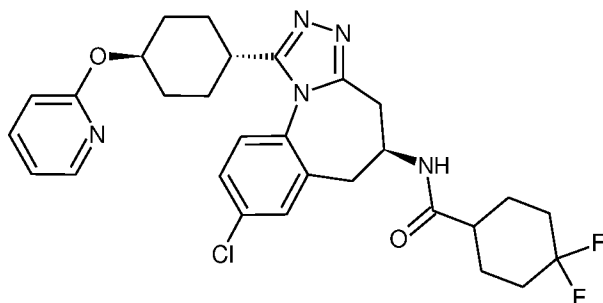
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 3,3-дифторциклобутану карбоксилат



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і 3,3-дифторциклобутанкарбонової кислоти способом, описаним у Прикладі 212. МС (ІЕР) m/z 529,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 214

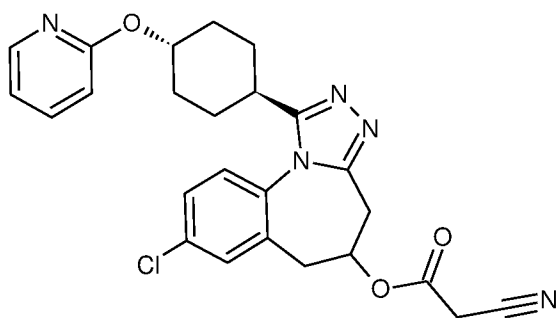
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4,4-дифторциклогексану карбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 556,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 215

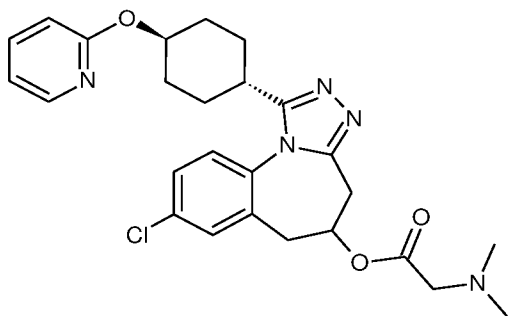
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл ціаноацетат



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і ціанооцтової кислоти способом, описаним у Прикладі 212. МС (ІЕР) m/z 478,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 216

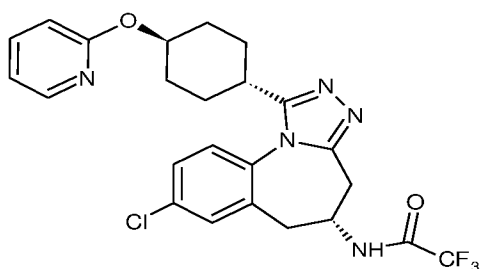
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл N,N-диметилгліцинат



5 Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу (Приклад 55) і N,N-диметилгліцину способом, описаним у Прикладі 212. МС (ІЕР) m/z 496,2 (M+H)⁺.

Приклад 217

N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2,2-трифторацетамід



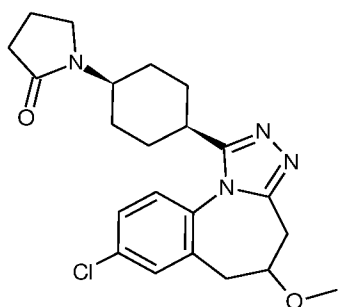
10

Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним у Прикладі 201. $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 506,1 (M+H)⁺.

15

Приклад 218

1-[цис-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-он



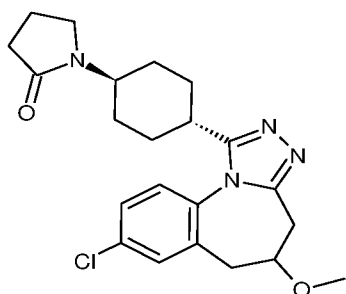
20

і

Приклад 219

1-[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-он

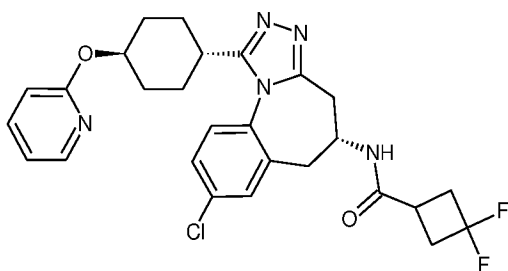
25



Титульні сполуки отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і 4-(2-окспіролідін-1-іл)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 120) способом, описаним у Прикладі 108. Цис-і транс-ізомери розділили за допомогою препаративної ВЕРХ (Kinetex EVO C18 зі стаціонарною фазою 5 мкм; 150x21,2 мм; F=20 мл/хв; елюент: А: вода+0,1 % TFA, В: ацетонітрил+0,1 % TFA, градієнт: В % 0,6→35; t=40°C). За результатами ¹H-ЯМР спектроскопії перша фракція (час утримання: 18,5 хвилин) була 1-[цис-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідину-2-оном (Приклад 218), тоді як друга фракція (час утримання: 19,2 хвилин) була 1-[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідину-2-оном (Приклад 219). МС (ІЕР) m/z 415,2 (M+H)⁺.

Приклад 220

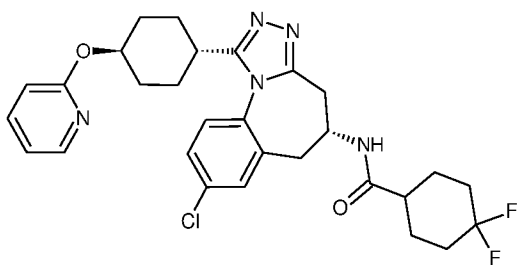
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-3,3-дифторциклобутану карбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 528,2 (M+H)⁺.

Приклад 221

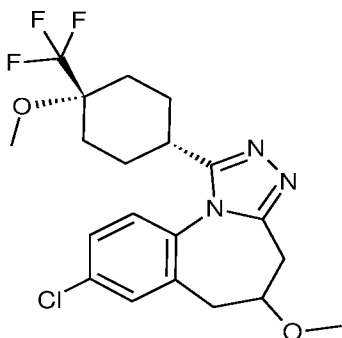
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-4,4-дифторциклогексану карбоксамід



Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і 4,4-дифторциклогексанкарбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 556,2 (M+H)⁺.

Приклад 222

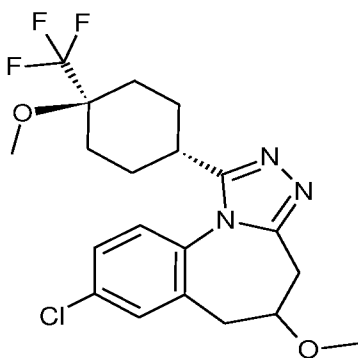
8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 123) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 430,2 (M+H)⁺.

Приклад 223

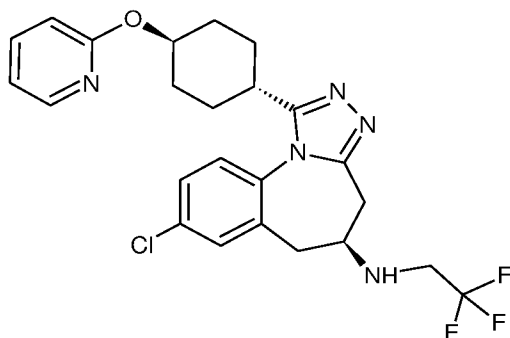
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 124) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 430,2 (M+H)⁺.

Приклад 224

(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(2,2,2-трифторетил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



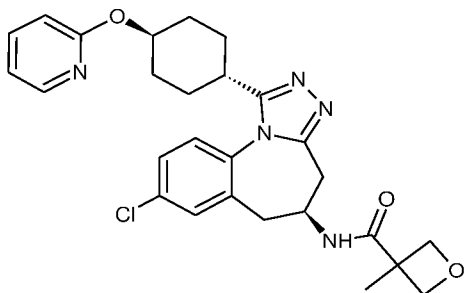
Суміш 82 мг (0,2 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7), 10 мл дихлорметану, 190 мкл (1,32 ммоль) 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату і 230 мкл (1,32 ммоль) DIPEA перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додали 190 мкл (1,32 ммоль) 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату і 230 мкл (1,32 ммоль) DIPEA і продовжили перемішування при 40 °С протягом 90 годин. Реакційну суміш сконцентрували і до залишку додали воду. Твердий матеріал, що випав в осад, відфільтрували, промили водою й очистили за допомогою хроматографії на колонці з використанням суміші дихлорметан:метанол=9:1 як

елюент з одержанням 8 мг (8 %) титульної сполуки. МС (ІЕР) m/z 492,2 (M+Na)⁺.

Приклад 225

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}-3-метилоксетан-3-карбоксамід

5



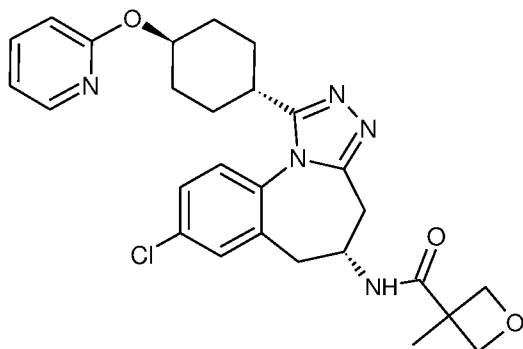
Титульну сполуку отримали з (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 7) і 3-метилоксетан-3-карбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 508,3 (M+H)⁺.

10

Приклад 226

N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-іл}-3-метилоксетан-3-карбоксамід

15



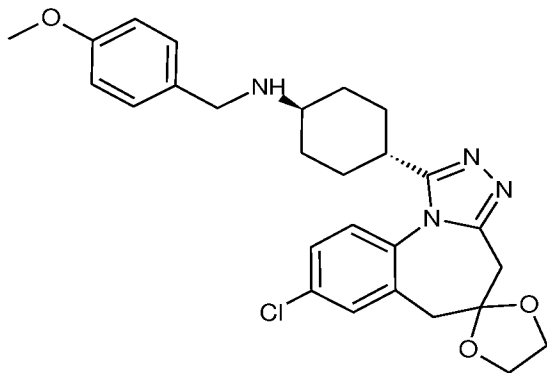
Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і 3-метилоксетан-3-карбонової кислоти способом, описаним для Стадії а) Прикладу 10. $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ (с=0,1; метанол); МС (ІЕР) m/z 508,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 227

транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)циклогексанамін

25



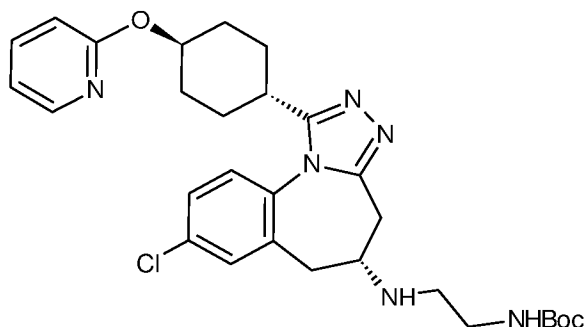
Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-[(4-метоксибензил)аміно]циклогексанкарбогідразиду (Інтермедіат

125) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 495,2 (M+H)⁺.

Приклад 228

трет-бутил [2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етил]карбамат

5

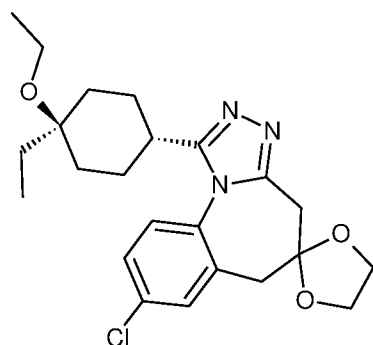


Титульну сполуку отримали з (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Приклад 8) і трет-бутил-(2-оксоетил)карбамату способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 432,2 (M+H)⁺.

10

Приклад 229

8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



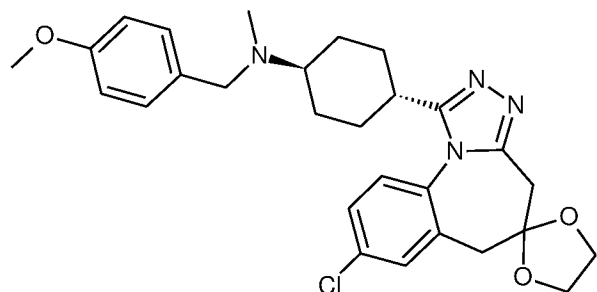
15

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-етокси-4-етилциклогексан-карбогідразиду (Стадія с) одержання Інтермедіату 126) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 432,2 (M+H)⁺.

20

Приклад 230

транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)-N-метилциклогексанамін



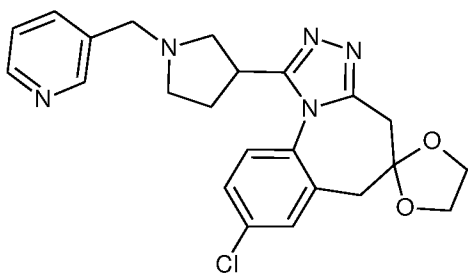
25

Титульну сполуку отримали з транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)циклогексанаміну (Приклад 227) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 509,2 (M+H)⁺.

Приклад 231

30

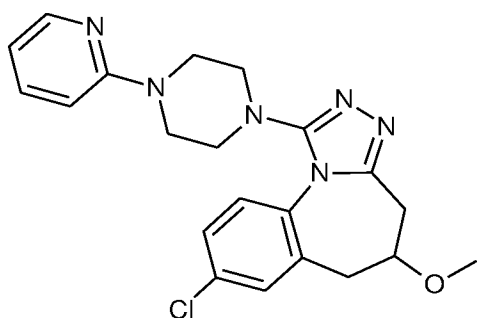
8'-хлор-1'-[1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



5 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і 1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідрозиду (Стадія б) одержання Інтермедіату 115) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 438,2 ($M+H$)⁺.

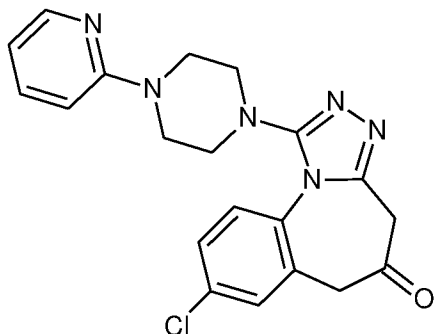
Приклад 232

8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



10

а) 8-хлор-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4H-1,2,4-триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-он

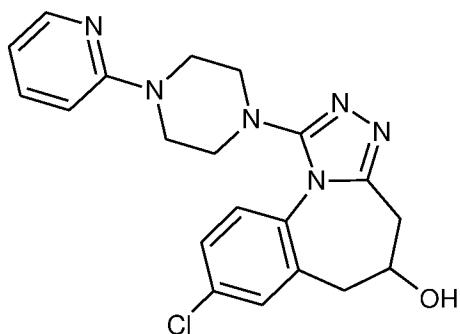


15

Титульну сполуку отримали з 8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] (Приклад 171) способом, описаним у Прикладі 48. МС (ІЕР) m/z 395,1 ($M+H$)⁺.

б) 8-хлор-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4H-1,2,4-триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6H)-ол

20



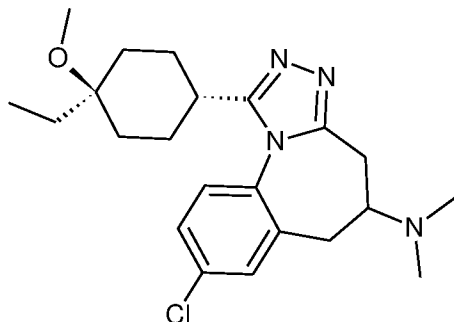
Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4Н-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону (Стадія а) Прикладу 232) способом, описаним у Прикладі 49. МС (ІЕР) m/z 397,2 (M+H)⁺.

5 с) 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-олу (Стадія b) Прикладу 232) способом, описаним у Прикладі 50. МС (ІЕР) m/z 411,3 (M+H)⁺.

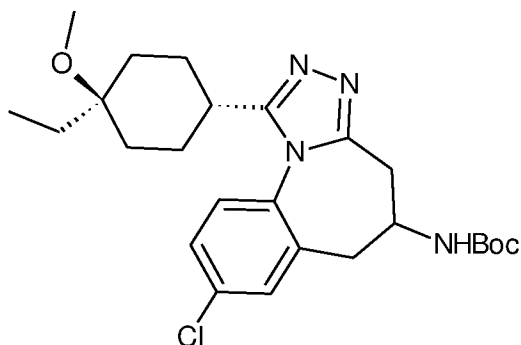
10 Приклад 233

8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



15

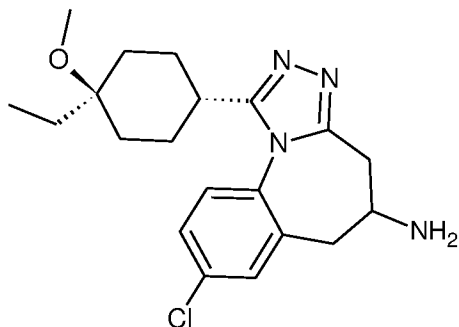
а) трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



20

Титульну сполуку отримали з трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5) і 4-етил-4-метоксициклогексан-карбодіаміду (Стадія b) одержання Інтермедіату 127 способом, описаним у Спосібі В Прикладу 5. МС (ІЕР) m/z 475,3 (M+H)⁺.

25 b) 8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



30

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 233)

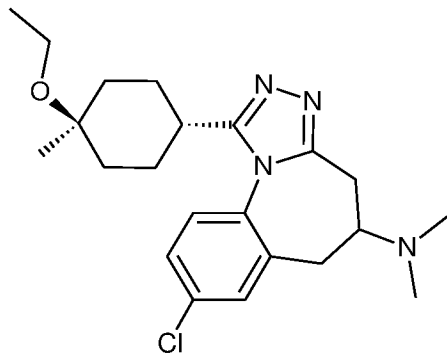
способом, описаним у Прикладі 2. МС (ІЕР) m/z 375,1 (M+H)⁺.

с) 8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

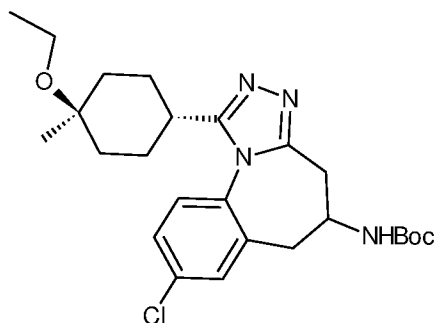
Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія b) Прикладу 233) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 403,3 (M+H)⁺.

Приклад 234

8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

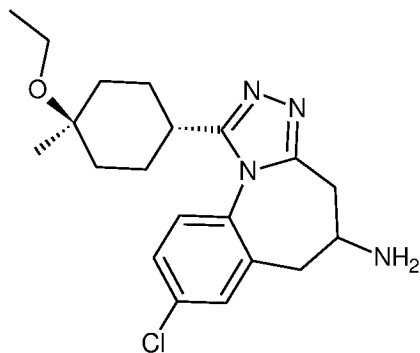


а) трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат



Титульну сполуку отримали з трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3Н-1-бензазепін-4-іл]карбамату (Інтермедіат 5) і транс-4-етокси-4-метилциклогексанкарбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 128) способом описаним у Спосібі В Приклад 5. МС (ІЕР) m/z 475,3 (M+H)⁺.

б) 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 234) способом, описаним у Прикладі 2. МС (ІЕР) m/z 375,2 (M+H)⁺.

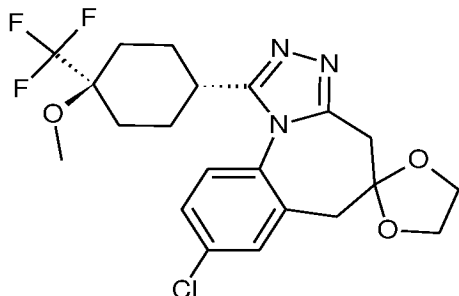
с) 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-

[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія b) прикладу 234) способом, описаним у Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 403,3 (M+H)⁺.

5 Приклад 235

8'-хлор-1'-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



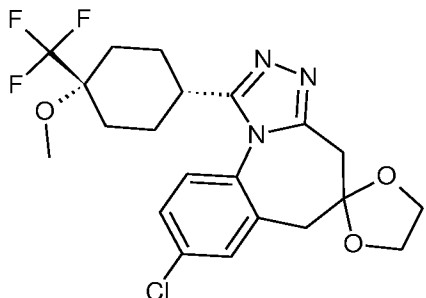
10

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 124) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 458,2 (M+H)⁺.

Приклад 236

15

8'-хлор-1'-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



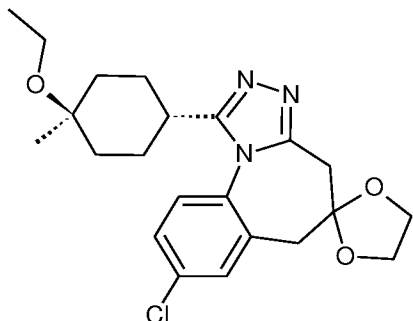
20

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогідрозиду (Інтермедіат 123) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 458,2 (M+H)⁺.

Приклад 237

25

8'-хлор-1'-[транс-4-етокси-4-метилциклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



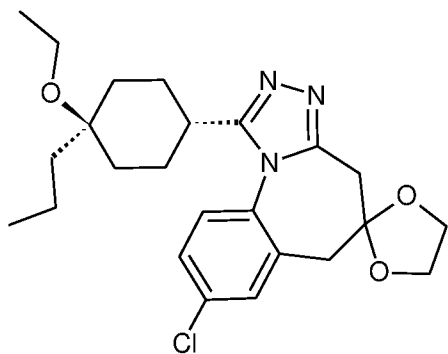
30

Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53) і транс-4-етокси-4-метилциклогексанкарбогідрозиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 128) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Приклад 238

8'-хлор-1'-[транс-4-етокси-4-пропілциклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-

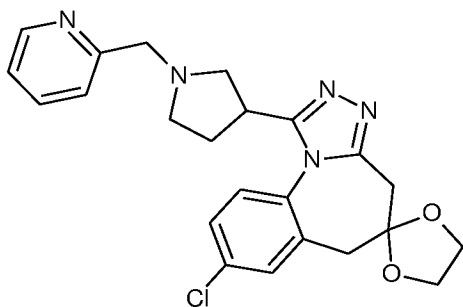
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



5 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-
ону (Інтермедіат 53) і 4-етокси-4-пропілциклогексанкарбогідрозиду (Стадія d) одержання
Інтермедіату 129) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 446,3 (M+H)⁺.

Приклад 239

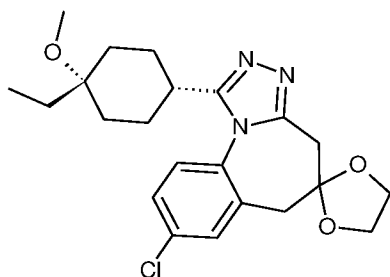
10 8'-хлор-1'-[1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



15 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-
ону (Інтермедіат 53) і 1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-карбогідрозиду (Стадія b) одержання
Інтермедіату 116) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 438,3 (M+H)⁺.

Приклад 240

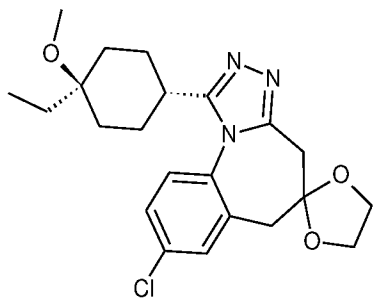
20 8'-хлор-1'-[1-(4-етил-4-метоксициклогексил)піролідин-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



і

Приклад 241

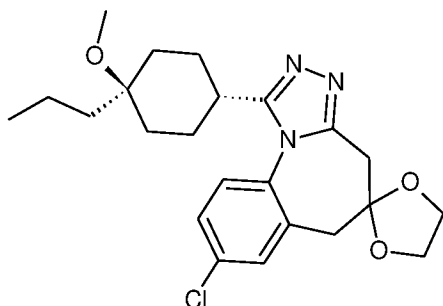
25 8'-хлор-1'-[1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)піролідин-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульні сполуки отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-
 ону (Інтермедіат 53) і 4-етил-4-метоксициклогексан-карбогідрозиду (Стадія b) одержання
 5 Інтермедіату 127) способом, описаним у Прикладі 190. Цис-і транс-ізомери розділили за
 допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол = 9:1
 як елюент. МС (ІЕР) m/z 418,2 (M+H)⁺.

Приклад 242

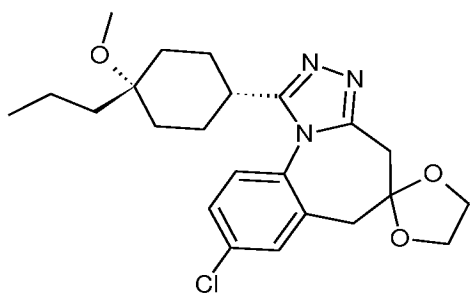
8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



i

Приклад 243

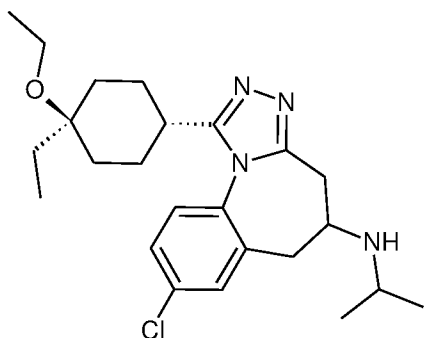
8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
 15 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]



Титульні сполуки отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-
 ону (Інтермедіат 53) і 4-метокси-4-пропілциклогексанкарбогідрозиду (Стадія b) одержання
 Інтермедіату 130) способом, описаним у Прикладі 190. Цис-і транс-ізомери розділили за
 допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол =
 20 95:5 як елюент. МС (ІЕР) m/z 432,2 (M+H)⁺.

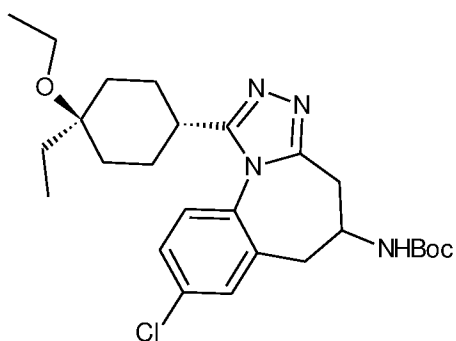
Приклад 244

8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-
 25 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамат

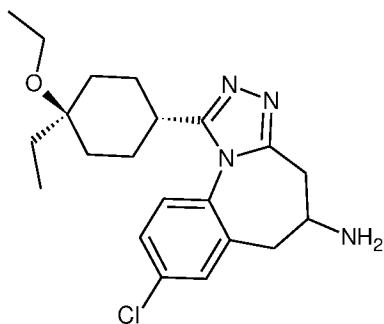
5



Титульну сполуку отримали з трет-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-4-іл)карбамату (Інтермедіат 3) і транс-4-етокси-4-етилциклогексан-карбогідразиду (Стадія с) одержання Інтермедіату 126) способом, описаним у Спосібі В Прикладу 5. МС (ІЕР) m/z 489,3 ($M+H$)⁺.

10

б) 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



15

Титульну сполуку отримали з трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату (Стадія а) Прикладу 244) способом, описаним у Прикладі 2. МС (ІЕР) m/z 389,3 ($M+H$)⁺.

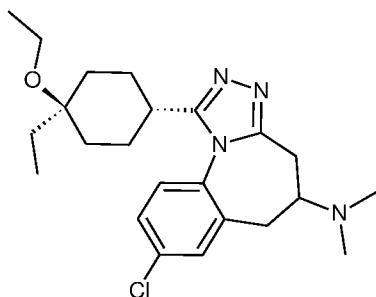
20

с) 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін

Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія б) Прикладу 244) способом, описаним у Прикладі 24. МС (ІЕР) m/z 431,3 ($M+H$)⁺.

25

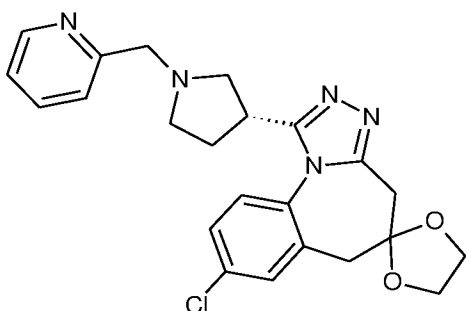
Приклад 245
8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-амін



Титульну сполуку отримали з 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну (Стадія b) Прикладу 244) способом, описаним у
 5 Прикладі 101. МС (ІЕР) m/z 417,3 (M+H)⁺.

Приклад 246

8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]

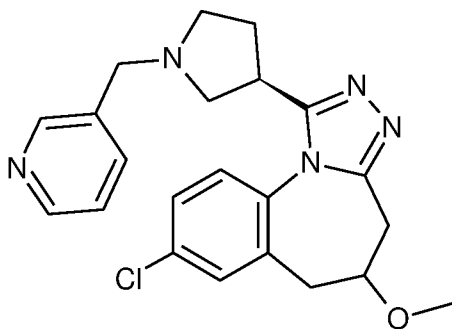


10 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3Н)-ону (Інтермедіат 53)

і (3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 131) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 438,1 (M+H)⁺.

15 Приклад 247

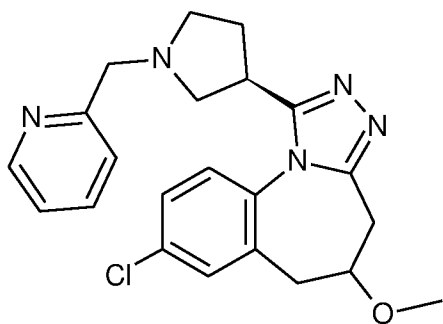
8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



20 Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і (3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 133) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,1 (M+H)⁺.

25 Приклад 248

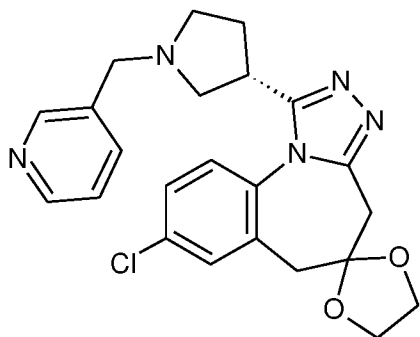
8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і (3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 131) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,2 (M+H)⁺.

Приклад 249

8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]

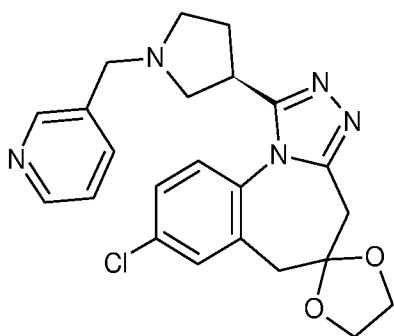


Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53)

і (3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 134) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 438,1 (M+H)⁺.

Приклад 250

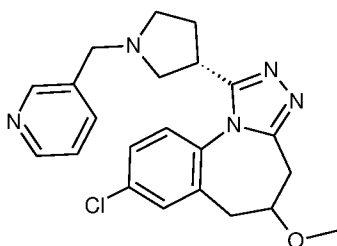
8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і (3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 133) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 438,1 (M+H)⁺.

Приклад 251

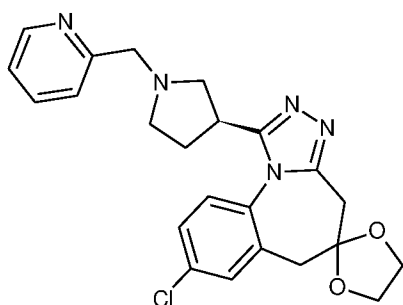
8-хлор-5-метокси-1'-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і (3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 134) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,1 (M+H)⁺.

Приклад 252

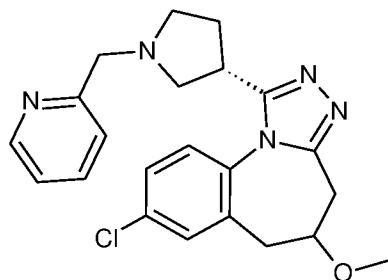
8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'H,6'H-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін]



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-ону (Інтермедіат 53) і (3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 132) способом, описаним у Прикладі 190. МС (ІЕР) m/z 438,1 (M+H)⁺.

Приклад 253

8-хлор-5-метокси-1'-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепін



Титульну сполуку отримали з 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он (Стадія d) одержання Інтермедіату 103) і (3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-карбогідразиду (Стадія b) одержання Інтермедіату 132) способом, описаним у Прикладі 108. МС (ІЕР) m/z 410,1 (M+H)⁺.

Наведені нижче приклади рецептур ілюструють репрезентативні фармацевтичні композиції за даним винаходом. Проте даний винахід не обмежений приведеними фармацевтичними композиціями.

А) Тверді лікарські форми для перорального застосування

І. Таблетки

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-90 %
Наповнювач	1-99 %
Сполучне	0-20 %
Розпушувач	0-20 %
Змащувальна речовина	0-10 %
Інша специфічна допоміжна речовина (або речовини)	0-50 %

II. Орально дисперговані плівки

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-90 %
Плівкотвірний агент	1-99,9 %
Пластифікатор	0-40 %
Інша специфічна допоміжна речовина (або речовини)	0-50 %

В) Рідкі лікарські форми для перорального застосування

5 III. Суспензії для перорального застосування

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-50 %
Рідкий носій	10-99,9 %
Змочувальний агент	0-50 %
Загусник	0-50 %
Буферний агент	Скільки буде потрібно
Осмотичний агент	0-50 %
Консерванти	

IV. Сиропи

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-50 %
Розчинник	10-99,9 %
Цукровий компонент	1-20 %
Смакові добавки	0-10 %

С) Парентеральні лікарські форми

10 V. Внутрішньовенні ін'єкції

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-50 %
Розчинник	10-99,9 %
Співрозчинник	0-99,9 %
Осмотичний агент	0-50 %
Буферний агент	Скільки буде потрібно

D) Інші лікарські форми

VI. Супозиторії

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-50 %
Основа супозиторію	1-99,9 %
Поверхнево-активні агенти	0-20 %
Змащувальна речовина	0-20 %
Консерванти	Скільки буде потрібно

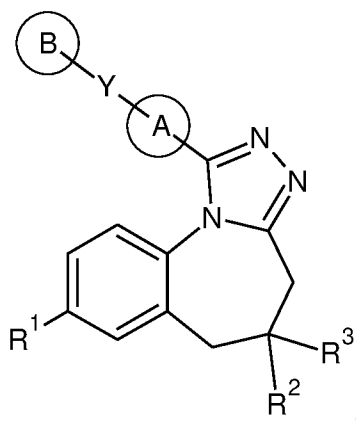
15 VII. Очні краплі

Активна речовина (або активні речовини)	0,01-50 %
Вода	0-99,9 %
Розчинник	0-99,9 %
Осмотичний агент	0-20 %
Засіб, що підвищує в'язкість	0-20 %
Буферний агент	Скільки буде потрібно
Консерванти	Скільки буде потрібно

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):

20

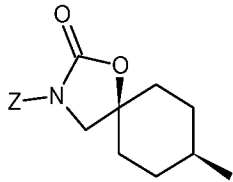


у якій

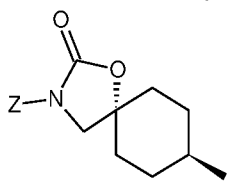
кільце А є циклоалкільною або гетероциклільною групою;

у В-У Y є -O-, -C(O)-, -CH₂-, -NH-, -C₁₋₄алкіл-N(R¹⁸)-групами або зв'язком та кільце В означає за необхідності заміщену гетероарильну, арильну або гетероциклільну групу, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген; або В-У разом означають -N(С₁₋₄алкіл)₂-групу, C(O)OC₁₋₄алкільну групу, С₁₋₄алкільну групу, необов'язково заміщену галогеном, С₁₋₄алкоксигрупу або атом галогену,

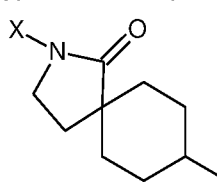
або В-У-А- спільно являють собою 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл]; або



групу;



або групу;



або групу;

R¹ є атомом водню, атомом галогену, С₁₋₄алкільною групою, С₁₋₄алкоксигрупою, CF₃ або CN;

R² є атомом водню або С₁₋₄алкільною групою;

R³ є групами NR⁴R⁵, OR⁶ або атомом галогену; або

R² і R³ спільно являють собою групу -O-(CH₂)_m-O-, оксогрупу або =N-OH-групу;

R⁴ і R⁵ незалежно є атомами водню; С₁₋₄алкільною групою, необов'язково заміщеною групою OH, атомом галогену, циклоалкільною групою, необов'язково заміщеною арильною групою, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген; або NR⁸R⁹-групою; Cy¹; C(O)R⁷; S(O₂)R¹⁰ або С₂₋₄алкінільною групою; або

R⁴ і R⁵, спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

R⁶ є атомом водню; С₁₋₄алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, галогеном, Cy², С₁₋₄алкоксигрупою, -S(O)₂-С₁₋₄алкільною групою або NR¹¹R¹²-групою; C(O)R¹³; Si(CH₃)₂-трет-бутильною або С₂₋₄алкінільною групою;

R⁷ є С₁₋₄алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, CN, атомом галогену, Cy³ або NR¹¹R¹²-групою; С₁₋₄алкоксигрупою, С₂₋₄алкенільною групою, Cy³ або N(С₁₋₄алкіл)₂-групою;

R⁸ і R⁹ незалежно є атомом водню, С₁₋₄алкільною групою або C(O)OR²¹-групою;

R¹⁰ є С₁₋₄алкільною групою, OH або NR¹⁴R¹⁵-групою;

R¹¹ і R¹² незалежно є атомом водню або С₁₋₄алкільною групою; або

R¹¹ і R¹² спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикл, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген;

R¹³ є С₁₋₄алкільною групою, необов'язково заміщеною CN або NR¹⁹R²⁰-групою; Cy³ або NR¹⁶R¹⁷-групою;

R¹⁴ і R¹⁵ незалежно є атомом водню або С₁₋₄алкільною групою;

R¹⁶ і R¹⁷ незалежно є атомом водню, С₁₋₄алкільною групою або необов'язково заміщеною арильною групою, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген; або

R¹⁶ і R¹⁷ спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

R¹⁸ і R²¹ є атомом водню або С₁₋₄алкільною групою;

R¹⁹ і R²⁰ незалежно є атомом водню або С₁₋₄алкільною групою;

Cy¹ є необов'язково заміщеною циклоалкільною, гетероциклільною або гетероарильною групою, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген;

Cy² є необов'язково заміщеною арильною або циклоалкільною групою, де замісником є С₁₋₄алкільна, С₁₋₄алкокси, оксогрупа або галоген;

Cy³ є необов'язково заміщеною арильною, циклоалкільною, гетероциклільною або

гетероарильною групою, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген;
 X є C_{1-4} алкільною, арильною або гетероарильною групою;
 Z є C_{1-4} алкільною групою;
 m дорівнює 2, 3, 4 або 5,

5 її солі, геометричні ізомери, стереоізомери, енантіомери, рацемати або діастереомери.

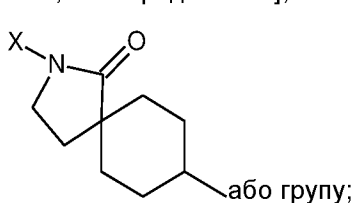
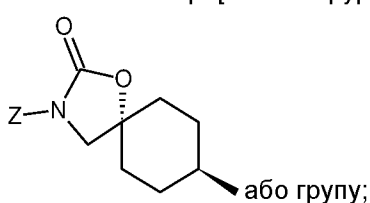
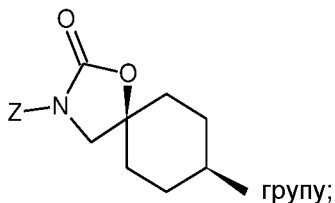
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^1 є атомом водню, фтору, хлору, бром, метильною групою, метоксигрупою, CF_3 - або CN -групами.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що

10 кільце А є 3-6-членною насиченою карбоциклічною групою або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N;

кільце В є необов'язково заміщеною 6- або 5-членною моногетероарильною групою, 6-10-членним ароматичним карбоциклом або 4-7-членним насиченим, моноциклічним, біциклічним, конденсованим гетероциклом та/або таким, що містить внутрішні місточки, гетероциклом, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген;

15 або В-Y-A- спільно являють собою 3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин-1'-іл]; або



X є ізопропільною групою;

Z є метильною групою.

20 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що кільце А є 4-6-членною насиченою карбоциклічною групою або 4-7-членним насиченим гетероциклом, що містить 1 атом N або 2 атоми N, приєднаним через азот кільця до Y або до триазольного кільця 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепінового ядра.

25 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що кільце А є циклогексильною групою, Y є -O-, кільце В є піридин-2-ілом і R^1 є атомом хлору.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що

R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^3 є групою NR^4R^5 ;

30 R^4 і R^5 незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH-групою, галогеном, циклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген, або NR^8R^9 -групою; Cy^1 ; $C(O)R^7$; $-S(O_2)R^{10}$ або C_{2-4} алкінільною групою; або

R^4 і R^5 спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

35 R^7 є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, CN, атомом галогену, Cy^3 або $NR^{11}R^{12}$ групою; C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкенільною групою, Cy^3 або $N(C_{1-4}алкіл)_2$ -групою;

R^8 і R^9 незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або $C(O)OR^{21}$ -групою;

R^{10} є C_{1-4} алкільною групою, OH або $NR^{14}R^{15}$ -групою;

R^{11} і R^{12} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою; або

40 R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикл;

R^{14} і R^{15} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^{21} є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

Cy^1 є необов'язково заміщеною циклоалкільною, гетероциклічною або гетероарильною групою, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген;

45 Cy^3 є необов'язково заміщеною арильною, циклоалкільною, гетероциклічною або гетероарильною групою, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген.

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що R^2 є атомом водню та R^4 та R^5 незалежно означають водень або C_{1-4} алкільну групу.

8. Сполука за будь-яким з пп. з 1-5, яка **відрізняється** тим, що

50 R^2 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

R^3 є OR^6 -групою;

R^6 є атомом водню; C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною OH, галогеном, Cy^2 , C_{1-4} алкоксигрупою, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкільною групою або $NR^{11}R^{12}$ -групою; $C(O)R^{13}$; $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильною або C_{2-4} алкінільною групою;

55 R^{11} і R^{12} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою; або

R^{11} і R^{12} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероцикл, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген;
 R^{13} є C_{1-4} алкільною групою, необов'язково заміщеною CN або $NR^{19}R^{20}$ -групою; Su^3 або $NR^{16}R^{17}$ -групою;

5 R^{16} і R^{17} незалежно є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою або необов'язково заміщеною арильною групою, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген; або
 R^{16} і R^{17} спільно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл;

R^{19} і R^{20} незалежно є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою;

10 Su^2 є необов'язково заміщеною арильною або циклоалкільною групою, де замісником є C_{1-4} алкільна, C_{1-4} алкокси, оксогрупа або галоген.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^2 є атомом водню та R^6 є атомом водню або C_{1-4} алкільною групою.

10. Сполука за будь-яким з пп. 6-9, яка **відрізняється** тим, що абсолютна конфігурація вуглецю в положенні 5 в 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіновому ядрі є (R) конфігурацією.

15 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що R^2 і R^3 спільно утворюють -O-(CH₂)_m-O-групу, оксогрупу або =N-OH-групу, і m дорівнює 2, 3, 4 або 5.

12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R^2 і R^3 спільно утворюють -O-(CH₂)_m-O-групу, і m дорівнює 2.

20 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що сполуку вибрано з групи, що складається з:

трет-бутил[8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату,

8-хлор-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,

25 N-[8-хлор-1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]ацетаміду,

N-(8-хлор-1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-метилпропанаміду,

30 трет-бутил[8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]карбамату,

8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,

35 (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,

(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]ацетаміду,

40 N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамідом,

N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамідом,

45 N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]гліцинамідом,

(2S)-2-аміно-N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-фенілацетамідом,

(2R)-2-аміно-N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-фенілацетамідом,

50 N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-гідроксіяцетамідом,

3-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-1,1-диметилсечовини,

55 N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N²,N²-диметилгліцинамідом,

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}метансульфонамідом,

N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонамідом,

60 N'-(8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-

- а)[1]бензазепін-5-іл)-N,N-диметилсульфаміду,
8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 5 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5S)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5R)-8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-циклобутил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 15 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-(оксетан-3-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-5,6-дигідро-4Н-
- 20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлориду,
8-метокси-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 25 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
трет-бутил{1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату,
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну гідрохлориду,
- 30 N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
- 35 а][1]бензазепін-5-аміну,
8-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
- 40 8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
- 45 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 50 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
8-бром-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 55 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
- 60 а][1]бензазепін-5-олу,
5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-

- [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
5-(циклопропілметокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
5-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
5-(циклопропілметокси)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
2-({8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}окси)-N,N-диметилетанаміну,
8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-бром-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
8-бром-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрилу,
(5S)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5S)-N-{8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}ацетаміду,
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
[транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил](піролідин-1-іл)метанону,
8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
(цис)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-ону,
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
(транс)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-ону,
N-{{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-N-метилметансульфонаміду,
(5S)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-[1-(піримідин-2-іл)азетидин-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
N-{{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-4-фторбензаміду,

- 8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
5-(пропан-2-іламіно)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-8-карбонітрилу трифторацетату,
5 (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін]-8'-карбонітрилу,
[транс-4-(8'-бром-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-
10 іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанону,
метил-транс-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-
іл)циклогексану карбоксилату,
8-бром-1-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-
5(6Н)-ону,
15 8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
1'-[транс-4-(піперидин-1-ілкарбонил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-8'-карбонітрилу,
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-
20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
[транс-4-(8-бром-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-
іл)циклогексил](піперидин-1-іл)метанону,
8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
25 а][1]бензазепін-5-олу,
1'-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепіну],
трет-бутил[1-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-хлор-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-
іл]карбамату,
30 8'-фтор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
(5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-
4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
35 а][1]бензазепін-5-іл}проп-2-енаміду,
(5R)-8-хлор-N-етил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепін-5-аміну,
(5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
40 (5R)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
45 (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-(пропан-2-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8'-хлор-1'-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксепан-2,5'-
50 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-
олу,
[транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-
іл)циклогексил](морфолін-4-іл)метанону,
55 5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
а][1]бензазепіну,
8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-
ону,
8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
60 а][1]бензазепін-5-олу,

- трет-бутил{8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату,
8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 5 8-хлор-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5r,8r)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-ону,
(5r,8r)-8-(8-хлор-5-гідрокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-ону,
- 10 (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-(піролідін-1-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2,2-диметилпропанаміду,
- 15 N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклопропанкарбоксаміду,
N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2-метилпропанаміду,
- 20 N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклобутанкарбоксаміду,
(5S)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2,2-диметилпропанаміду,
- 25 N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-2-метилпропанаміду,
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклобутанкарбоксаміду,
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}циклопропанкарбоксаміду,
- 30 (5S)-8-хлор-5-(піперидин-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
(5S)-N-(бутан-2-іл)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 35 (5s,8s)-8-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-2-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[4.5]декан-1-ону,
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 40 8-хлор-5-етокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
(5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 45 8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-N-(пропан-2-іл)-1-[1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 50 2-{(8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)оксі)етанолу,
(5S)-8-хлор-N,N-діетил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-N-метил-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 55 трет-бутил-{8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату,
трет-бутил-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піперидин-1-карбоксилату,
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}-D-валінамідну,
- 60

- трет-бутил-{1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату,
трет-бутил-{8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл}карбамату,
- 5 1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-фтор-N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-фтор-N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N,N-диметил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 15 8'-фтор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
N-(пропан-2-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
- 20 а][1]бензазепін-5-іл)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксаміду,
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-метилбутанаміду,
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-N³,N³-диметил-β-аланінаміду,
- 25 (5S)-8-хлор-N-циклопентил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-
- 30 а][1]бензазепін-5(6Н)-ону,
8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2-диметилбутанаміду,
- 35 N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду,
(5S)-8-хлор-N-етил-N-метил-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
(5S)-8-хлор-N-(2-метилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 40 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-[транс-4-(морфолін-4-іл)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]гідрохлориду,
8-хлор-N,N-диметил-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-
- 45 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
(5S)-8-хлор-N-(2,2-диметилпропіл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 50 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил](4-метилпіперазин-1-іл)метанону,
(5R)-8-хлор-5-(морфолін-4-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-
- 55 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)ацетаміду,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду,
8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл]-5,6-дигідро-4Н-
- 60 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8'-хлор-1'-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],

- 8-хлор-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-олу,
- 5 (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5-(піролідин-1-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 10 (5R)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
(5S)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 15 N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-N³,N³-диметил-β-аланінамід,у,
N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксамід,у,
8-хлор-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-
- 20 5-олу,
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 25 8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-3-ілметил)піролідин-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-[1-(піридин-2-ілметил)піролідин-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
N-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2-ціаноацетамід,у,
- 30 [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піролідин-1-іл](піридин-3-іл)метанону,
8'-хлор-1'-{1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперидин-4-іл}-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
- 35 [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)піролідин-1-іл](піридин-2-іл)метанону,
транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N,N-диметилциклогексанамід,у,
8-хлор-5-метокси-1-(1'Н,3Н-спіро[2-бензофуран-1,4'-піперидин]-1'-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 40 8-хлор-1-[4-(3-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
N-[транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)циклогексил]піридин-2-аміну,
- 45 N'-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-N,N-диметилетан-1,2-діаміну,
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-ілу ацетату,
2-[(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]аміноетанолу,
- 50 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
- 55 (5S)-8-хлор-N-(циклопропілметил)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-1-метилпіперидин-4-карбоксамід,у,
N-[(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл]-2,2,2-трифторацетамід,у,
- 60

- 8-хлор-5-(2-метоксіетокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
- 5 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
- 10 8-хлор-5-фтор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-[2-(метилсульфоніл)етокси]-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-N-гідрокси-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5(6Н)-іміну,
- 15 (5S)-8-хлор-N-метил-N-(проп-2-ін-1-іл)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3,3-дифторциклобутанкарбоксаміду,
8-хлор-5-(проп-2-ін-1-ілокси)-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 20 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 4,4-дифторциклогексану карбоксилату,
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл 3,3-дифторциклобутану карбоксилату,
- 25 N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4,4-дифторциклогексану карбоксаміду,
8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл ціаноацетату,
- 30 8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл-N,N-диметилгліцинату,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-2,2,2-трифторацетаміду,
1-[цис-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-ону,
- 35 1-[транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-1-іл)циклогексил]піролідін-2-ону,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3,3-дифторциклобутану карбоксаміду,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-4,4-дифторциклогексану карбоксаміду,
- 40 8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
- 45 (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-N-(2,2,2-трифторетил)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
N-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3-метилоксетан-3-карбоксаміду,
N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)-3-метилоксетан-3-карбоксаміду,
- 50 транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)циклогексанаміну,
трет-бутил-[2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-іл)аміно)етил]карбамату,
- 55 8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
транс-4-(8'-хлор-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін]-1'-іл)-N-(4-метоксибензил)-N-метилциклогексанаміну,
8'-хлор-1'-[1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
- 60

- 8-хлор-5-метокси-1-[4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-1-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
5 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
10 8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-метилциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-(транс-4-етокси-4-пропілциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
15 8'-хлор-1'-[1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-(цис-4-етил-4-метоксициклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-(транс-4-етил-4-метоксициклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
20 8'-хлор-1'-(транс-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-(цис-4-метокси-4-пропілциклогексил)-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
25 8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N-(пропан-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8-хлор-1-(транс-4-етокси-4-етилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепін-5-аміну,
8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
30 8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8-хлор-5-метокси-1-[(3R)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
35 8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
8'-хлор-1'-[(3R)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну],
40 8-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(піридин-3-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну,
8'-хлор-1'-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-4'Н,6'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну] і
8-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(піридин-2-ілметил)піролідін-3-іл]-5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепіну.
45 14. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки загальної формули (I), її солі, геометричного ізомеру, стереоізомеру, енантіомеру, рацемату або діастереомеру за будь-яким з пп. 1-13 як активну речовину і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, що додатково містить одну або більше інших активних речовин, вибраних з групи, що складається з психолептиків, психоаналептиків, антигіпертензивних засобів, спазмолітиків, антиепілептичних засобів або інших агентів.
50 16. Композиція за будь-яким з пп. 14-15, використовувана при лікуванні та/або профілактиці хвороби або стану, пов'язаного з центральною та/або периферичною антагоністичною дією на V1a-рецептор, вибраного з групи, що складається з різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривоги, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними, агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або
60 інших нейропсихіатричних розладів.

17. Застосування сполуки загальної формули (I), її солі, геометричного ізомеру, стереоізомеру, енантіомеру, рацемату або діастереомеру за будь-яким з пп. 1-13 для лікування та/або профілактики хвороби або стану, пов'язаного з центральною та/або периферичною антагоністичною дією на V1a-рецептор, вибраного з групи, що складається з різних патологічних станів жіночих статевих органів, тривалих станів, пов'язаних з регуляцією кров'яного тиску, станів, викликаних неадекватною секрецією вазопресину, тривоги, депресії, агресії, розладів центральної нервової системи, при яких один із симптомів та/або синдромів хвороби може бути пов'язаний з тривогою, депресією, агресією або демонструє коморбідність з ними, агресивних поведінкових розладів та/або дратівливості, поведінкових гіперактивних розладів, когнітивних розладів або інших нейропсихіатричних розладів.
18. Застосування за п. 17, де одну або більше інших активних речовин, вибраних з групи, що складається з психолептиків, психоаналептиків, антигіпертензивних засобів, спазмолітиків, антиепілептичних засобів або інших агентів, використовують у поєднанні зі сполукою загальної формули (I), її сіллю, геометричним ізомером, стереоізомером, енантіомером, рацематом або діастереомером за будь-яким з пп. 1-13 при лікуванні та/або профілактиці хвороби або стану, пов'язаного з центральною та/або периферичною антагоністичною дією на V1a-рецептор.
19. Сполука, вибрана з групи, що включає:
- трет-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат,
трет-бутил-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат,
трет-бутил-(7-хлор-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат,
трет-бутил-(7-бром-2-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-4-іл)карбамат,
трет-бутил-(7-хлор-2-(метилсульфаніл)-4,5-дигідро-3H-1-бензазепін-4-іл)карбамат,
7-хлор-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он,
7-бром-1,5-дигідроспіро[1-бензазепін-4,2'-[1,3]діоксолан]-2(3H)-он,
4-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он,
4-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон,
7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он, та
7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-тіон.