

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 107327 A  
7(51) A 61 K 31/55

C 07 D 401/02  
C 07 D 401/14  
C 07 D 403/02  
C 07 D 403/14  
C 07 D 405/02  
C 07 D 405/14  
C 07 D 409/02  
C 07 D 409/14  
C 07 D 413/02  
C 07 D 413/14  
C 07 D 415/00  
C 07 D 417/00  
C 07 D 419/00

(21) Регистров № 107327  
(22) Заявено на 28.11.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 593845 (32) 14.06.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 7 на 31.07.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,  
PHILADELPHIA, PA (US)

(72) Изобретател(и):

Robert W. Marquis, King of Prussia, PA  
Yu Ru, Collegeville, PA

Daniel F. Veber, King of Prussia, PA

Maxwell D. Cummings, Strafford, PA

Scott K. Thompson

Dennis S. Yamashita, King of Prussia, PA (US)

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US01/19062, 14.06.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/95911, 20.12.2001

(54) ИНХИБИТОРИ НА ПРОТЕАЗА

(57) Изобретението се отнася до 4-амино-азепан-3-он протеазни инхибитори и техните фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати, които инхибират протеази, вкл. катепсин К, до фармацевтични състави на такива съединения, до нови междинни съединения за получаването им и до методи за лечение на болести на крайна костна загуба, хрущялно или матрично разграждане, като остеопороза, гингивална болест, вкл. гингивит и периодонтит, артрит, по-специално остеоартрит и ревматоиден артрит, болест на Паджет, хиперкалцимия вследствие на злокачествено заболяване и метаболитна костна болест. Посочените методи включват инхибиране на костната загуба или крайно хрущялно или матрично разграждане чрез прилагане на съединение съгласно изобретението.

65 претенции

BG 107327 A

2390/02-RS

102 315 PVI

## ИНХИБИТОРИ НА ПРОТЕАЗА

### Област на техниката

Изобретението се отнася най-общо до 4-амино-азепан-3-он протеазни инхибитори, особено такива инхибитори на цистеин и серин протеази, по-специално съединения, които инхибират цистеин протеази, още по-специално съединения, които инхибират цистеин протеази от суперфамилията на папаина, и още по-специално съединения, които инхибират цистеин протеази от катепсиновата фамилия, и най-точно съединения, които инхибират катепсин К. Такива съединения са особено полезни за лечение на болести, при които са замесени цистеин протеази, по-специално на болести, свързани с крайна костна и хрущялна загуба, например остеопороза, периодонтит и артрит.

### Предшестващо състояние на техниката

Катепсините са фамилия ензими, които са част от папаиновата суперфамилия от цистеин протеази. В литературата са описани катепсините В, Н, L, N и S. В последно време полипептида катепсин К и комплементарна ДНК, кодираща този полипептид са разкрити в патент на САЩ No. 5,501,969 (наречен там катепсин О). Неотдавна е експресиран, пречистен и охарактеризиран катепсин К. Bossard, M. J., et al., (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 12517-12524; Drake, F. H., et al., (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 12511-12516; Bromme, D., et al., (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 2126-2132.

В литературата катепсин К е означаван по различен начин като катепсин О или катепсин О2. Обозначението катепсин К се счита като най-подходящо.

Катепсините функционират в нормалния физиологичен процес на разрушаване на протеините у животни, в това число хора, например при разрушаване на свързваща тъкан. Повишените нива на тези ензими в тялото обаче могат да причинят патологични състояния, които водят до заболяване. Така катепсините участват като причинители на различни болестни състояния, в това число, но без да се ограничават до тях, инфекции от *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei brucei* и *Crithidia fusiculata*; както и до щистосомоза, малария, туморни метастази, метахроматична лейкодистрофия, мускулна дистрофия, амитрофия и др. Виж Международна патентна заявка WO 94/04172, публикувана на 3 март 1994 и цитираните в нея източници. Виж също Европейска патентна заявка EP 0 603 873 A1 и цитираните в нея източници. Две бактериални цистеин протеази от *P. gingivallis*, наречени гингипаини, са намесени в патогенезата на гингивита. Potempa, J., et al. (1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445-458.

Счита се, че катепсин К играе ролята на причинител на болести с крайна костна и хрущялна загуба. Костта е съставена от протеинов матрикс, в който са включени кристали от хидроксиапатит с вретеновидна или плоска форма. Колаген тип I представлява главният структурен протеин на костта, обхващащ около 90% от протеиновия матрикс. Останалите 10% от матрикса се състоят от редица неколагенови протеини, включващи остеокалцин, протеоглигани, остеопонтин, остеонектин, тромбоспондин, фибронектин и костен сиалопротеин. През целия живот скелетната кост претърпява пре моделиране на отделни огнища. Тези огнища или места на пре моделиране преминават

цикъл, състоящ се от фаза на костна резорбция, последвана от фаза на костно заместване.

Костната резорбция се осъществява от остеокластите, които са полиядрени клетки с хематопоеичен произход. Остеокластите прилепват към костната повърхност и образуват силно уплътнена зона, последвана от обширно набръчкване на мембраната върху горната им (т.е. резорбиращата) повърхност. Това създава едно затворено извънклетъчно отделение върху костната повърхност, което е подкислено от протонните помпи в набръчканата мембрана и в което остеокластът секретира протеолитични ензими. Ниското рН в отделението води до разтваряне на хидроксиапатитните кристали на костната повърхност, докато протеолитичните ензими разграждат протеиновия матрикс. По този начин се образува резорбционна кухина или ямка. В края на тази фаза от цикъла остеобластите изграждат нов протеинов матрикс, който в последствие се минерализира. При някои болестни състояния като остеопороза и болест на Paget нормалният баланс между костната резорбция и изграждането е нарушен и във всеки цикъл има нетна загуба на кост. В крайна сметка това причинява отслабване на костта и може да доведе до повишен риск от фрактура при минимална травма.

Някои публикувани изследвания показват, че инхибиторите на цистеин протеази са ефективни при инхибиране на медирана от остеокласти костна резорбция и сочат съществената роля на цистеин протеазите в костната резорбция. Например Delaisse, et al., *Biochem. J.*, **1980**, 192, 365, разкриват серии протеазни инхибитори в миша костно-органова културална система и сочат, че инхибитори на цистеин протеази (например лейпептин, Z-Phe-Ala-CHN<sub>2</sub>) предотвратяват костната резорбция, докато серин протеазните инхибитори са неефективни. Delaisse, et al., *Biochem. Biophys. Res.*

*Commun.*, 1984, 125, 441, разкриват, че E-64 и лейпептин са също ефективни за превенция на костната резорбция *in vivo*, както е измерено по остро изменение на серумния калций у плъхове на диета с недостиг на калций. Lerner, et al., *J. Bone Min. Res.*, 1992, 7, 433, разкриват, че цистатинът, един ендегенен цистеинпротеазен инхибитор, инхибира РТН стимулирана костна резорбция в миши черепни сводове. Други изследвания, като тези на Delaisse, et al., *Bone*, 1987, 8, 305, Hill, et al., *J. Cell. Biochem.*, 1994, 56, 118, и Everts, et al., *J. Cell. Physiol.*, 1992, 150, 221, също съобщават за връзка между инхибиране на цистеинпротеазната активност и костната резорбция. Tezuka, et al., *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 1106, Inaoka, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 206, 89 и Shi, et al., *FEBS Lett.*, 1995, 357, 129 разкриват, че в нормални условия катепсин К, една цистеин протеаза, е обилно експресирана в остеокластите и може би е главната цистеин протеаза, присъстваща в тези клетки.

Обилната селективна експресия на катепсин К в остеокласти твърдо говори, че този ензим е съществен за костната резорбция. Така селективното инхибиране на катепсин К може да предостави ефективно лечение на болести с крайна костна загуба, включващи, но без да се ограничават до тях, остеопороза, болести на венците като гингивит и периодонтит, болест на Paget, хиперкалцимия вследствие злокачествено заболяване и метаболитна костна болест. Демонстрирано е също така, че нивата на катепсин К са повишени в хондрокласти на остеоартритна синовиална обвивка. Така селективното инхибиране на катепсин К може също така да бъде полезно за лечение на болести на крайно разрушаване на хрущял или матрикс, включващи, но без да се ограничават до тях, остеоартрит и ревматоиден артрит. Метастазните неопластични клетки обикновено също експресират високи нива на протеолитични ензими, които разграждат обкръжаващия матрикс.

Така селективното инхибиране на катепсин К може да бъде също така полезно за лечение на някои неопластични болести.

Известни са някои цистеин протеазни инхибитори. Palmer, (1995) *J. Med. Chem.*, 38, 3193, разкриват някои винилсулфони, които инхибират необратимо цистеин протеази, такива като катепсините В, L, S, O2 и крузаин. Съобщават се също така и други класове съединения като алдехиди, нитрили,  $\alpha$ -кетокарбонилни съединения, халометилкетони, diaзометил-кетони, (ацилокси)метилкетони, кетометилсулфониеви соли и епоксисукцинилни съединения, които инхибират цистеин протеази. Виж Palmer, по-горе, и цитираните там източници.

Патент на САЩ No. 4,518,528 разкрива пептидил-флуорометилкетони като необратими инхибитори на цистеин протеаза. Публикуваната международна патентна заявка № WO 94/04172 и Европейски патентни заявки №№ EP 0 525 420 A1, EP 0 603 873 A1 и EP 0 611 756 A2 описват алкоксиметил- и меркаптометилкетони, които инхибират цистеин протеазите катепсини В, Н и L. Международна патентна заявка № PCT/US94/08868 и Европейска патентна заявка № EP 0 623 592 A1 описват алкоксиметил- и меркаптометилкетони, които инхибират цистеин протеазата IL-1 $\beta$ конвертаза. Алкоксиметил- и меркаптометилкетоните са описани също така като инхибитори на серин протеазата кининогеназа (Международна патентна заявка № PCT/GB91/01479).

Азапептиди, които са предназначени да доставят азааминокиселината към активните места на серин протеазите и които притежават добре отцепваща се група, са разкрити от Elmore et al., *Biochem. J.*, 1968, 107, 103, Garker et al., *Biochem. J.*, 1974, 139, 555, Gray et al., *Tetrahedron*, 1977, 33, 837, Gupton et al., *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 4279, Powers et al., *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 4288 и са известни с

това, че инхибират серин протеази. В допълнение *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4279 разкрива някои азапептидни естери като цистеин протеазни инхибитори.

Антипаин и лейпептин са описани като обратими инхибитори на цистеин протеаза в McConnell et al., *J. Med. Chem.*, 33, 86; и също така са разкрити като инхибитори на серин протеаза в Umezawa et al., 45 *Meth. Enzymol.* 678. E64 и неговите синтетични аналози са също известни цистеин протеазни инхибитори (Barrett, *Biochem. J.*, 201, 189, и Grinde, *Biochem. Biophys. Acta*, 701, 328).

1,3-Диамидопропанони са описани също като аналгетични средства в патенти на САЩ №№ 4,749,792 и 4,638,010.

Така е идентифицирано структурно разнообразно множество от протеазни инхибитори. Тези известни инхибитори обаче не се считат подходящи за използване като терапевтични средства при животни и особено при хора, тъй като страдат от редица недостатъци. Тези недостатъци включват липса на селективност, цитотоксичност, слаба разтворимост и твърде бърз плазмен клирънс. Следователно съществува необходимост от методи за лечение на болести, причинени от патологични нива на протеази, по-специално на цистеин протеази, още по-специално на катепсини, най-точно на катепсин К и от нови инхибиторни съединения, полезни при такива методи.

Сега ние открихме нов клас 4-амино-азепан-3-онови съединения, които са инхибитори на протеази и най-точно на катепсин К.

### **Техническа същност на изобретението**

Обект на настоящето изобретение е да предостави 4-амино-азепан-3-он карбонилни протеазни инхибитори, особено такива инхибитори на цистеин и серин протеази, по-специално такива съединения, които инхибират цистеин протеази, още по-специално

такива съединения, които инхибират цистеин протеази от папаиновата суперфамилия, и още по-специално такива съединения, които инхибират цистеин протеази от катепсиновата фамилия, и най-точно такива съединения, които инхибират катепсин К и които са полезни за лечение на болести, които могат да бъдат терапевтично модифицирани чрез изменение на активността на такива протеази.

Съответно, като първи аспект изобретението предоставя съединение съгласно Формула I.

В друг аспект това изобретение предоставя фармацевтичен състав, съдържащ съединение съгласно формула I и фармацевтично приемлив носител, разредител или ексципиент.

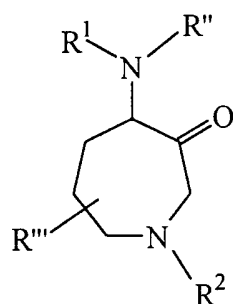
В един друг аспект това изобретение предоставя междинни съединения, полезни при получаване на съединенията с Формула I.

В друг аспект това изобретение предоставя метод за лечение на болести, при които патологията на болестта може да бъде терапевтично модифицирана чрез инхибиране на протеази, особено на цистеин и серин протеази, по-специално цистеин протеази, още по-специално на цистеин протеази от папаиновата суперфамилия, и още по-специално на цистеин протеази от фамилията катепсини, най-точно на катепсин К.

В определен аспект съединенията от това изобретение са особено полезни за лечение на болести, характеризиращи се с крайна костна загуба като остеопороза и болести на венците, като гингивит и периодонтит, или с крайна загуба на хрущял или разграждане на матрикса като остеоартрит и ревматоиден артрит.

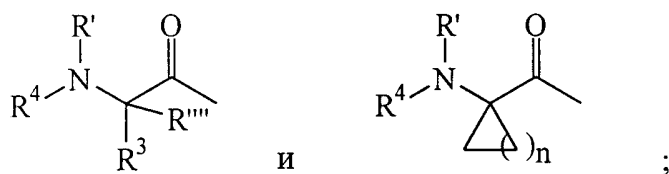
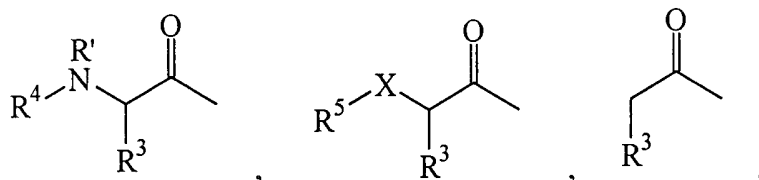
Подробно описание на изобретението

Настоящото изобретение предоставя съединения с Формула I:

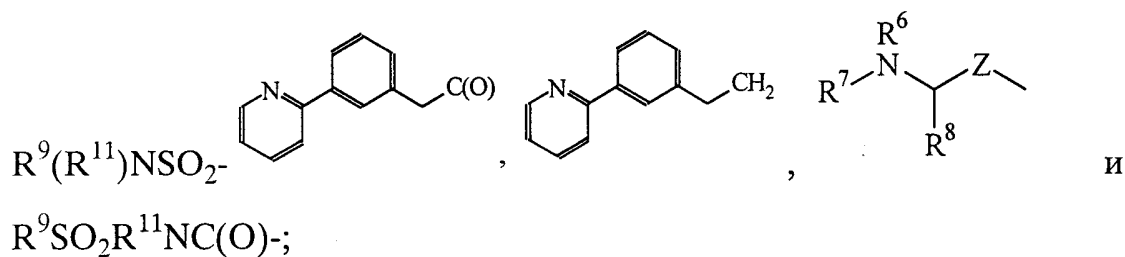


В КОЯТО:

$R^1$  е избран от групата, състояща се от:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9C(S)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9OC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(S)-$ ,



$R^3$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R^3$  и  $R'$  могат да бъдат свързани, образувайки пирролидинов, пиперидинов или морфолинов пръстен;

$R^4$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{12}NC(O)-$  и  $R^5R^{12}NC(S)-$ ;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^6$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^7$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{13}NC(O)-$ , и  $R^{10}R^{13}NC(S)-$ ;

$R^8$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{10}$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{12}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{13}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R'$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R''$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил или Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R'''$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

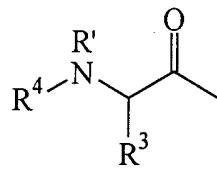
$R''''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het $C_{0-6}$ алкил и Ar $C_{0-6}$ алкил;

X е избран от групата, състояща се от:  $CH_2$ , S и O;

Z е избран от групата, състояща се от: C(O) и  $CH_2$ ;

n е цяло число от 1 до 5;

и техните фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати.



В съединения с Формула I, когато  $R^1$  е

$R^3$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R^3$  е за предпочитане избран от групата, състояща се от: H,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от:

H, метил, етил, n-пропил, проп-2-ил, n-бутил, изобутил, бут-2-ил, циклопропилметил, циклохексилметил, 2-метансулфинилетил, 1-хидроксиетил, толуил, нафтаден-2-илметил, бензилоксиметил и хидроксиметил.

$R^3$  е още по-предпочитано избран от групата, състояща се от: толуил, изобутил и циклохексилметил.

$R^3$  е най-предпочитано изобутил.

$R^4$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{13}NC(O)-$  и  $R^5R^{13}NC(S)-$ .

$R^4$  е за предпочитане избран от групата, състояща се от:  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5C(O)-$  и  $R^5SO_2-$ .

$R^4$  е най-предпочитано  $R^5C(O)-$ .

В някои изпълнения,  $R^4$  е за предпочитане метансулфонил.

$R^5$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил или Het- $C_{0-6}$ алкил.

За предпочитане  $R^5$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил.

Повече предпочитано и особено когато  $R^4$  е  $R^5C(O)-$ ,  $R^5$  е избран от групата, състояща се от:

метил, по-специално халогениран метил, още по-специално трифлуорометил, по-специално  $C_{1-6}$ алкокси-заместен метил, още по-специално фенокси-метил, 4-флуоро-фенокси-метил, по-специално заместен с хетероцикъл метил, още по-специално 2-тиофенил-метил;

етил, по-специално пиперидин-1-ил-етил;

бутил, по-специално арил-заместен бутил, още по-специално 4-(4-метокси)фенил-бутил;

изопентил;

циклохексил;

пентаноил, по-специално 4-пентаноил;

бутенил, по-специално арил-заместен бутенил, още по-специално 4,4-бис(4-метоксифенил)-бут-3-енил;

ацетил;

фенил, по-специално фенил, заместен с един или повече халогенни атома, още по-специално 3,4-дихлорофенил и 4-флуорофенил, по-специално фенил, заместен с една или повече арилокси или  $C_{1-6}$ алкокси групи, още по-специално 3,4-диметоксифенил, 3-бензилокси-4-метокси-фенил, по-специално фенил, заместен с една или повече  $C_{1-6}$ алкилсулфонилови групи, още по-специално 4-метансулфонил-фенил;

бензил;

нафталенил, по-специално нафтилен-2-ил;

бензо[1,3]диоксолил, по-специално бензо[1,3]диоксол-5-ил;

фуранил, по-специално фуран-2-ил, по-специално заместен фуранил, като 5-нитро-фуран-2-ил, 5-(4-нитрофенил)-фуран-2-ил, 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил, още по-специално халоген-заместен фуранил, дори още по-специално 5-бромо-фуран-2-ил, още по-специално арил-заместен фуранил, дори още по-специално 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-ил, още по-специално  $C_{1-6}$ алкил заместен фуранил, дори още по-специално 3-метил-фуран-2-ил, 4-метил-фуран-2-ил, 2,5-диметил-фуран-2-ил и 2,4-диметил-фуран-3-ил-;

тетрахидрофуранил, тетраhydroфуран-2-ил;

бензофуранил, по-специално бензофуран-2-ил и заместен бензофуранил, още по-специално 5-(2-пиперазин-4-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер-етокси) бензофуран-2-ил, 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-ил, 5-(2-пиперазин-1-ил-етокси)бензо-фуран-2-ил, 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран-2-ил; по-специално  $C_{1-6}$ алкокси-заместен бензофуранил, още по-специално 7-метокси-бензофуран-2-ил, 5-метокси-бензофуран-2-ил,

5,6-диметокси-бензофуран-2-ил, по-специално халоген-заместен бензофуранил, още по-специално 5-флуоро-бензофуран-2-ил, 5,6-дифлуоро-бензофуран-2-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил заместен бензофуранил, най-точно 3-метил-бензофуран-2-ил, 3,5-диметил-бензофуран-2-ил и 3-етил-бензофуран-2-ил; а също така 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 6-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил, 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил и 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил;

нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил, алкил-заместен нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;

бензо[*b*]тиофенил, по-специално бензо[*b*]тиофен-2-ил; по-специално  $C_{1-6}$ алкокси-заместен бензо[*b*]тиофенил, още по-специално 5,6-диметокси-бензо[*b*]тиофен-2-ил;

хинолинил, по-специално хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-6-ил и хинолин-8-ил;

хиноксалинил, по-специално хиноксалин-2-ил;

1,8 нафтхиридинил, по-специално 1,8 нафтхиридин-2-ил;

индолил, по-специално индол-2-ил, по-специално индол-6-ил, индол-5-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен индолил, още по-специално *N*-метил-индол-2-ил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-5-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен пиридинил, още по-специално 2-метил-пиридин-5-ил и окси-пиридинил, по-специално 1-окси-пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-3-ил;

фуоро[3,2-*b*]-пиридинил, по-специално фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен фуоро[3,2-*b*]-пиридинил, по-специално 3-метил-фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофен-3-ил, а също така тиофен-2-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен тиофенил, още по-специално 5-

метил-тиофен-2-ил и 5-метил-тиофен-3-ил, по-специално халоген-заместен тиофенил, още по-специално 4,5-дибромо-тиофен-2-ил;

тиено[3,2-*b*]тиофен, по-специално тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, още по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, още по-специално 5-*трет*-бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил;

изоксазолил, по-специално изоксазол-4-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен изоксазолил, още по-специално 3,5-диметил-изоксазол-4-ил;

оксазолил, по-специално оксазол-4-ил, още по-специално 5-метил-2-фенил оксазол-4-ил, 2-фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-ил; и

1Н-бензоимидазолил, по-специално 1Н-бензоимидазол-5-ил.

Когато R<sup>4</sup> е R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> е за предпочитане пиридин-2-ил или 1-оксо-пиридин-2-ил.

R' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

За предпочитане R' е избран от групата, състояща се от: H и нафтален-2-ил-метил.

Най-предпочитано R' е H.

R'' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

Най-предпочитано R'' е H.

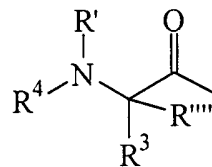
R''' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

R'''' е за предпочитане избран от групата, състояща се от: H и C<sub>1-6</sub>алкил.

R'''' е повече предпочитано избран от групата, състояща се от: H, метил и 6,6-диметил.

$R'''$  е още повече предпочитано избран от групата, състояща се от: Н и 6,6-диметил.

Най-предпочитано  $R'''$  е Н.



В съединения с Формула I, когато  $R^1$  е

$R^3$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил.

$R^3$  е за предпочитане  $C_{1-6}$ алкил.

$R^3$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от метил, етил, н-пропил, н-бутил, изобутил, *трет*-бутил, циклохексилметил и толуил.

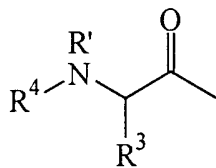
$R''''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R''''$  е за предпочитане  $C_{1-6}$ алкил;

$R''''$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от метил, етил, н-пропил, н-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

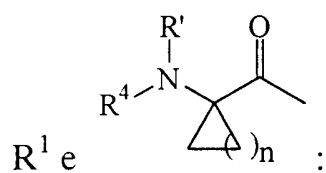
$R''''$  е най-предпочитано метил.

В такива съединения,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^4$  и  $R^5$  са както се описват



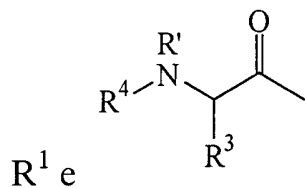
по-горе при

В съединения с Формула I, когато



$n$  е за предпочитане цяло число от 1 до 5; и

$\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  са както се описват по-горе, където

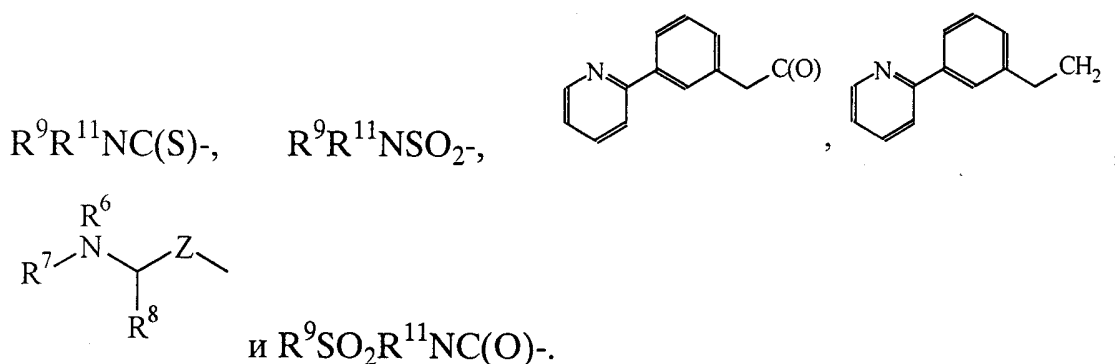


$n$  е най-предпочитано 3.

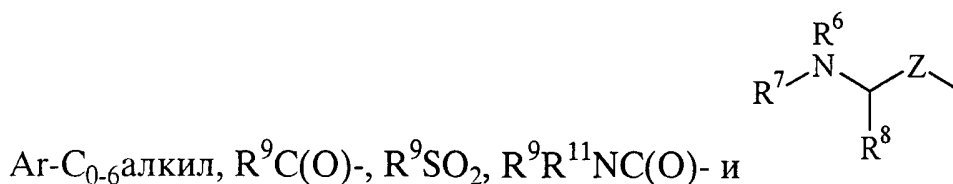
Пръстенът може да бъде незаместен или заместен с един или повече от  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил- $\text{C}_{0-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ -алкинил, Нет- $\text{C}_{0-6}$ алкил, Аг- $\text{C}_{0-6}$ алкил или халоген.

Пръстенът е за предпочитане незаместен.

В съединения с Формула I,  $\text{R}^2$  е избран от групата, състояща се от: Н,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил- $\text{C}_{0-6}$ алкил, Аг- $\text{C}_{0-6}$ алкил, Нет- $\text{C}_{0-6}$ алкил,  $\text{R}^9\text{C}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^9\text{C}(\text{S})-$ ,  $\text{R}^9\text{SO}_2-$ ,  $\text{R}^9\text{OC}(\text{O})-$ ,  $\text{R}^9\text{R}^{11}\text{NC}(\text{O})-$ ,



Повече предпочитано  $\text{R}^2$  е избран от групата, състояща се от:



Още повече предпочитано,  $R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar-C<sub>0-6</sub>алкил,  $R^9C(O)-$  и  $R^9SO_2$ .

Най-предпочитано  $R^2$  е  $R^9SO_2$ .

В такива изпълнения:

$R^6$  е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил или Het-C<sub>0-6</sub>алкил, за предпочитане H.

$R^7$  е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил,  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{14}NC(O)-$ ,  $R^{10}R^{14}NC(S)-$ ,  $R^7$  е за предпочитане  $R^{10}OC(O)$ .

$R^8$  е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил и Ar-C<sub>0-6</sub>алкил; за предпочитане C<sub>1-6</sub>алкил, повече предпочитано изобутил.

$R^9$  е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

$R^9$  е за предпочитане избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

Повече предпочитано,  $R^9$  е избран от групата, състояща се от:  
метил;

етил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен етил, още по-специално 2-циклохексил-етил;

пропил;

бутил, по-специално C<sub>1-6</sub>бутил, още по-специално 3-метилбутил;

*трет*-бутил, по-специално когато  $R^2$  е  $R^9OC(O)$ ;

изопентил;

фенил, по-специално халоген-заместен фенил, още по-специално 3,4-дихлорофенил, 4-бромифенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, по-специално  $C_{1-6}$ алкокси фенил, още по-специално 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, по-специално цианофенил, още по-специално 2-цианофенил; по-специално  $C_{1-6}$ -алкил-заместен фенил, още по-специално 4-етил-фенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, по-специално  $C_{1-6}$ алкилсулфонил-заместен фенил, още по-специално 4-метансулфонилфенил и 2-метансулфонилфенил;

толуил, по-специално Нет-заместен толуил, още по-специално 3-(пиридин-2-ил)толуил;

нафтилен, по-специално нафтил-2-ен;

бензоена киселина, по-специално 2-бензоена киселина;

бензо[1,3]диоксолил, по-специално бензо[1,3]диоксол-5-ил;

бензо[1,2,5]оксадиазолил, по-специално бензо[1,2,5]-оксадиазол-4-ил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, по-специално 1-окси-пиридинил, още по-специално 1-окси-пиридин-2-ил, 1-окси-пиридин-3-ил; по-специално  $C_{1-6}$ алкилпиридинил, още по-специално 3-метил-пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофенил-2-ил;

тиазолил, по-специално тиазол-2-ил;

1Н-имидазолил, по-специално 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, още по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен имидазолил, дори още по-специално 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-4-ил и 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил;

триазолил, по-специално 1Н-[1,2,4]триазолил, още по-специално 1Н-[1,2,4]триазол-3-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен

1H-[1,2,4]триазолил, още по-специално 5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-ил; и

изоксазолил, по-специално изоксазол-4-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>-алкил-заместен изоксазолил, още по-специално 3,5-диметил-изоксазол-4-ил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>9</sup> е най-предпочитано избран от групата, състояща се от: пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-2-ил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup> е за предпочитане Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил, повече предпочитано Ar, най-предпочитано заместен фенил като 2-метилфенил, 4-метилфенил, 2-хлорофенил и 4-флуорофенил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup> е за предпочитане избран от групата, състояща се от C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил, повече предпочитано 1-окси-пиридин-2-ил, циклохексилетил и 3-метилбутил.

R<sup>11</sup> е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>11</sup> е за предпочитане H.

Когато R<sup>2</sup> е Ar-C<sub>0-6</sub>алкил, R<sup>2</sup> е за предпочитане фенил, по-специално заместен фенил, още по-специално халоген-заместен фенил, дори още по-специално 2-флуоробензил.

Когато R<sup>2</sup> е C<sub>1-6</sub>алкил, R<sup>2</sup> е за предпочитане избран от 1-пропил, 1-бутил и 1-пентил.

Когато R<sup>2</sup> е Het-C<sub>0-6</sub>алкил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил е за предпочитане Het-метил и Het в Het-метил е за предпочитане избран от групата, състояща се от:

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>-алкилпиридинил, още по-специално 6-метил-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофен-2-ил, още по-специално тиофен-2-ил или бензо[b]тиофен-2-ил;

тиазолил, по-специално тиазол-4-ил като 1-(2-морфолин-4-ил-тиазол-4-ил) и 1-(изотиазол-3-ил);

1Н-имидазолил, по-специално 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен имидазолил, още по-специално 1-метил-1Н-имидазол-2-ил;

триазолил, по-специално 3Н-[1,2,3]триазолил, още по-специално 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен 3Н-[1,2,3]триазолил, още по-специално 3-фенил-3Н-[1,2,3]триазолил-4-ил;

хинолинил, по-специално хинолин-2-ил, хинолин-2-ил;

фуранил, по-специално фуран-2-ил, по-специално заместен фуранил, като 5-етил-фуран-2-ил;

тиено[3,2-*b*]тиофен, по-специално тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиено[3,2-*b*]тиофенил, по-специално 3,4-диметил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил.

R<sup>2</sup> е също така за предпочитане:

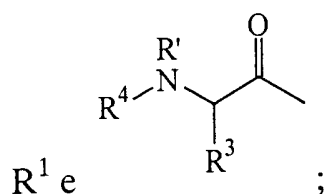
H;

толуил;

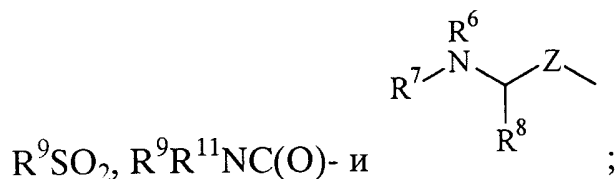
арил-заместен етил, по-специално 2-фенилетил, 2-[3-(пиридин-2-ил)фенил]етил.

Предпочитани са съединения с Формула I, в която R'' и R''' са едновременно H.

Повече предпочитани са съединения с Формула I, в която:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $Ar-C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,



$R^3$  е избран от групата, състояща се от:  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил и  $Ar-C_{0-6}$ алкил;

$R^4$  е избран от групата, състояща се от:  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5C(O)-$  и  $R^5SO_2-$ ;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^6$  е  $H$ ;

$R^7$  е  $R^{10}OC(O)$ ;

$R^8$  е  $C_{1-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^{10}$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R'$  е  $H$ ;

$R''$  е  $H$ ;

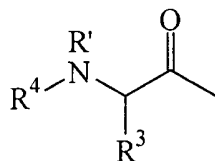
$R'''$  е  $H$ ; и

$Z$  е избран от групата, състояща се от:  $C(O)$  и  $CH_2$ .

Още повече предпочитани са такива съединения с Формула I, в която  $R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $Ar-C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2$ .

Още повече предпочитани са съединения с Формула I, в която:

$R^1$  е



$R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar-C<sub>0-6</sub>алкил, R<sup>9</sup>C(O)- и R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>;

$R^3$  е избран от групата, състояща се от: H, метил, етил, n-пропил, проп-2-ил, n-бутил, изобутил, бут-2-ил, циклопропилметил, циклохексилметил, 2-метансулфинил-етил, 1-хидроксиетил, толуил, нафтаден-2-илметил, бензилоксиметил и хидроксиметил;

$R^4$  е R<sup>5</sup>C(O)-;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от:

метил, по-специално халогениран метил, още по-специално трифлуорометил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкокси-заместен метил, още по-специално фенокси-метил, 4-флуоро-фенокси-метил, по-специално заместен с хетероцикъл метил, още по-специално 2-тиофенил-метил;

етил, по-специално пиперидин-1-ил-етил;

бутил, по-специално арил-заместен бутил, още по-специално 4-(4-метокси)фенил-бутил;

изопентил;

циклохексил;

пентаноил, по-специално 4-пентаноил;

бутенил, по-специално арил-заместен бутенил, още по-специално 4,4-бис(4-метоксифенил)-бут-3-енил;

ацетил;

фенил, по-специално фенил, заместен с един или повече халогенни атома, още по-специално 3,4-дихлорофенил и 4-флуорофенил, по-специално фенил, заместен с една или повече

арилокси или  $C_{1-6}$ алкокси групи, още по-специално 3,4-диметокси-фенил, 3-бензилокси-4-метокси-фенил, по-специално фенил, заместен с една или повече  $C_{1-6}$ алкилсулфонилови групи, още по-специално 4-метансулфонил-фенил;

бензил;

нафталенил, по-специално нафтилен-2-ил;

бензо[1,3]диоксолил, по-специално бензо[1,3]диоксол-5-ил;

фуранил, по-специално фуран-2-ил, по-специално заместен фуранил, като 5-нитро-фуран-2-ил, 5-(4-нитрофенил)-фуран-2-ил, 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил, още по-специално халоген-заместен фуранил, дори още по-специално 5-бромо-фуран-2-ил, още по-специално арил-заместен фуранил, дори още по-специално 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-ил, още по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен фуранил, дори още по-специално 3-метил-фуран-2-ил, 4-метил-фуран-2-ил, 2,5-диметил-фуран-2-ил и 2,4-диметил-фуран-3-ил;

тетрахидрофуранил, по-специално тетраhydroфуран-2-ил;

бензофуранил, по-специално бензофуран-2-ил и заместен бензофуранил, още по-специално 5-(2-пиперазин-4-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер-етокси) бензофуран-2-ил, 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-ил, 5-(2-пиперазин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-ил, 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран-2-ил; по-специално  $C_{1-6}$ алкокси-заместен бензофуранил, още по-специално 7-метокси-бензофуран-2-ил, 5-метокси-бензофуран-2-ил, 5,6-диметокси-бензофуран-2-ил, по-специално халоген-заместен бензофуранил, още по-специално 5-флуоро-бензофуран-2-ил, 5,6-дифлуоро-бензофуран-2-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен бензофуранил, най-точно 3-метил-бензофуран-2-ил, 3,5-диметил-бензофуран-2-ил и 3-етил-бензофуран-2-ил; а също така 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 6-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 5-

метокси-3-метил-бензофуран-2-ил, 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил и 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил;

нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил, алкил-заместен нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;

бензо[*b*]тиофенил, по-специално бензо[*b*]тиофен-2-ил; по-специално C<sub>1-6</sub>алкокси-заместен бензо[*b*]тиофенил, още по-специално 5,6-диметокси-бензо[*b*]тиофен-2-ил;

хинолинил, по-специално хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-6-ил и хинолин-8-ил;

хиноксалинил, по-специално хиноксалин-2-ил;

1,8 нафтхиридинил, по-специално 1,8 нафтхиридин-2-ил;

индолил, по-специално индол-2-ил, по-специално индол-6-ил, индол-5-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен индолил, още по-специално N-метил-индол-2-ил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-5-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен пиридинил, още по-специално 2-метил-пиридин-5-ил и окси-пиридинил, по-специално 1-окси-пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-3-ил;

фуро[3,2-*b*]-пиридинил, по-специално фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фуро[3,2-*b*]-пиридинил, по-специално 3-метил-фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофен-3-ил, а също така тиофен-2-ил, по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиофенил, още по-специално 5-метил-тиофен-2-ил и 5-метил-тиофен-3-ил, по-специално халоген-заместен тиофенил, още по-специално 4,5-дибромо-тиофен-2-ил;

тиено[3,2-*b*]тиофен, по-специално тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, още по-специално C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, още по-специално 5-*трет*-бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил;

изоксазолил, по-специално изоксазол-4-ил, по-специално  $C_{1-6}$ -алкил-заместен изоксазолил, още по-специално 3,5-диметил-изоксазол-4-ил;

оксазолил, по-специално оксазол-4-ил, още по-специално 5-метил-2-фенил оксазол-4-ил, 2-фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-ил; и

1H-бензоимидазолил, по-специално 1H-бензоимидазол-5-ил.

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:

метил;

етил, по-специално  $C_{1-6}$ -алкил-заместен етил, още по-специално 2-циклохексил-етил;

пропил;

бутил, по-специално  $C_{1-6}$ -бутил, още по-специално 3-метилбутил;

*трет*-бутил, по-специално когато  $R^2$  е  $R^9OC(O)$ ;

изопентил;

фенил, по-специално халоген-заместен фенил, още по-специално 3,4-дихлорофенил, 4-бромифенил, 2-флуорофенил, 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, по-специално  $C_{1-6}$ -алкокси фенил, още по-специално 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, по-специално цианофенил, още по-специално 2-цианофенил; по-специално  $C_{1-6}$ -алкил-заместен фенил, още по-специално 4-етил-фенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, по-специално  $C_{1-6}$ -алкилсулфонил-заместен фенил, още по-специално 4-метансулфонилфенил и 2-метансулфонилфенил;

толуил, по-специално Нет-заместен толуил, още по-специално 3-(пиридин-2-ил)толуил;

нафтилен, по-специално нафтил-2-ен;

бензоена киселина, по-специално 2-бензоена киселина;

бензо[1,3]диоксолил, по-специално бензо[1,3]диоксол-5-ил;

бензо[1,2,5]оксадиазолил, по-специално бензо[1,2,5]-  
оксадиазол-4-ил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, по-  
специално 1-окси-пиридинил, още по-специално 1-окси-пиридин-2-  
ил, 1-окси-пиридин-3-ил; по-специално  $C_{1-6}$ алкилпиридинил, още по-  
специално 3-метил-пиридин-2-ил, 6-метил-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофенил-2-ил;

тиазолил, по-специално тиазол-2-ил;

1Н-имидазолил, по-специално 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-  
имидазол-4-ил, още по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен имидазолил,  
дори още по-специално 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-  
имидазол-4-ил и 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил;

триазолил, по-специално 1Н-[1,2,4]триазолил, още по-  
специално 1Н-[1,2,4]триазол-3-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен  
1Н-[1,2,4]триазолил, още по-специално 5-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-  
ил; и

изоксазолил, по-специално изоксазол-4-ил, по-специално  $C_{1-6}$ -  
алкил-заместен изоксазолил, още по-специално 3,5-диметил-  
изоксазол-4-ил.

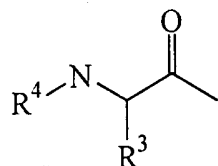
$R^1$  е Н;

$R^2$  е Н; и

$R^3$  е Н.

Повече предпочитани са съединения с Формула I, в която:

$R^1$  е



$R^2$  е  $R^9SO_2$ ;

$R^3$  е изобутил;

$R^4$  е  $R^5C(O)$ ;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от: 3-метил-бензофуран-2-ил, тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, 5-метоксибензофуран-2-ил, хиноксалин-2-ил и хинолин-2-ил, за предпочитане 3-метил-бензофуран-2-ил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от: пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-2-ил, за предпочитане 1-окси-пиридин-2-ил.

$R'$  е H; и

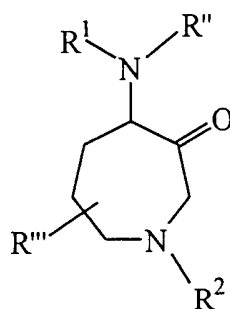
$R'''$  е H;

Най-предпочитани са съединения, в които:

$R^5$  е 3-метил-бензофуран-2-ил и

$R^9$  е 1-окси-пиридин-2-ил.

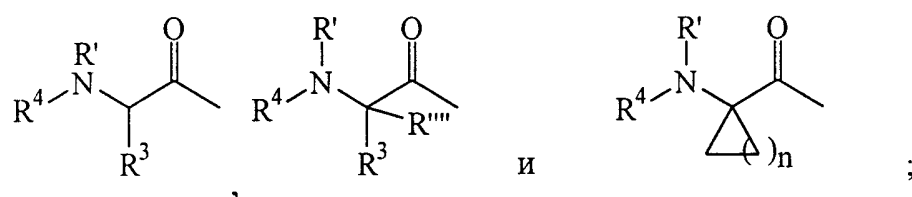
Едно изпълнение (IA) на настоящето изобретение предоставя съединения с Формула IA:



IA

където:

$R^1$  е избран от групата, състояща се от:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил,  $Het-C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  и  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;

$R^3$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $Het-C_{0-6}$ алкил и  $Ar-C_{0-6}$ алкил; за предпочитане  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  и  $R'$  могат да бъдат свързани, образувайки пиролидинов, пиперидинов или морфолинов пръстен;

$R^4$  е  $R^5C(O)-$ ;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ -алкил; за предпочитане  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от  $H$ ;  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил; за предпочитане  $H$ .

$R'$  е  $H$ ;

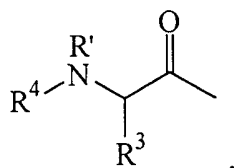
$R''$  е  $H$ ;

$R'''$  е избран от групата, състояща се от:  $H$  и  $C_{1-6}$ алкил, за предпочитане  $H$ ;

$R''''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $Het-C_{0-6}$ алкил и  $Ar-C_{0-6}$ алкил; и

$n$  е цяло число от 1 до 5, за предпочитане 3;

и техните фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати.



В изпълнение IA, когато  $R^1$  е

$R^3$  е за предпочитане  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от: бут-2-ил и изобутил.

$R^3$  е най-предпочитано изобутил.

$R^4$  е  $R^5C(O)$ -.

$R^5$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$  алкил, за предпочитане Het- $C_{1-6}$ алкил;

Повече предпочитано,  $R^5$  е избран от групата, състояща се от:

пиперидин-етил, по-специално пиперидин-1-ил-етил;

бензо[1,3]диоксолил, по-специално бензо[1,3]диоксол-5-ил;

фуранил, по-специално фуран-2-ил, по-специално арил-заместен фуранил, като 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил, още по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен фуранил, дори още по-специално 3-метил-фуран-2-ил, 4-метил-фуран-2-ил, 2,5-диметил-фуран-2-ил и 2,4-диметил-фуран-3-ил;

бензофуранил, по-специално бензофуран-2-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкокси-заместен бензофуранил, още по-специално 5-метокси-бензофуран-2-ил, по-специално халоген-заместен бензофуранил, още по-специално 5-флуоро-бензофуран-2-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен бензофуранил, най-точно 3-метил-бензофуран-2-ил, 3,5-диметил-бензофуран-2-ил и 3-етил-бензофуран-2-ил; а също така 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил, 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил и 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил;

нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен нафто[2,1-*b*]-фуранил, по-специално 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;

бензо[*b*]тиофенил, по-специално бензо[*b*]тиофен-2-ил;

хинолинил, по-специално хинолин-2-ил;

хиноксалинил, по-специално хиноксалин-2-ил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-5-ил и окси-пиридинил, по-специално 1-окси-пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-3-ил;

фуро[3,2-*b*]-пиридинил, по-специално фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил, по-специално 3-метил-фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил;

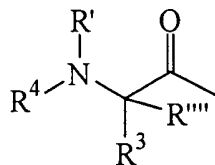
тиофенил, по-специално тиофен-3-ил и тиофен-2-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиофенил, по-специално 5-метил-тиофен-2-ил и 5-метил-тиофен-3-ил; и

тиено[3,2-*b*]тиофен, по-специално тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил; и

1Н-бензоимидазолил, по-специално 1Н-бензоимидазол-5-ил.

R<sup>5</sup> е повече предпочитано избран от групата, състояща се от:

3-метил-бензофуран-2-ил, тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, 5-метокси-бензофуран-2-ил, хиноксалин-2-ил и хинолин-2-ил.



В изпълнение IA, когато R<sup>1</sup> е

R<sup>3</sup> е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил и Ar-C<sub>0-6</sub>алкил.

R<sup>3</sup> е за предпочитане C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил и Ar-C<sub>0-6</sub>алкил.

$R^3$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от метил, етил, н-пропил, н-бутил, изобутил, *трет*-бутил, циклохексилметил и толуил.

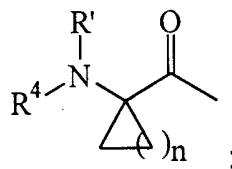
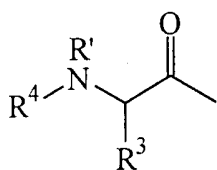
$R'''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R''''$  е за предпочитане  $C_{1-6}$ алкил;

$R''''$  е повече предпочитано избран от групата, състояща се от метил, етил, н-пропил, н-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

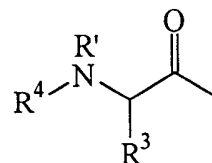
Най-предпочитано  $R''''$  е метил.

В такива съединения,  $R^1$  и  $R^4$  са както се описват по-горе при



В изпълнение IA, когато  $R^1$  е

$n$  е цяло число от 1 до 5; за предпочитане 3 и



$R^1$  и  $R^4$  са както се описват по-горе при

Цикличният пръстен може да бъде незаместен или заместен с един или повече от  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил или халоген.

Цикличният пръстен е за предпочитане незаместен.

В изпълнение IA  $R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  и  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ .

Повече предпочитано  $R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar- $C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2$  и  $R^9R^{11}NC(O)-$ .

Още повече предпочитано,  $R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar- $C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$  и  $R^9SO_2$ .

Най-предпочитано  $R^2$  е  $R^9SO_2$ .

В такова изпълнение:

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил.

$R^9$  е за предпочитане избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ -алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил.

Повече предпочитано  $R^9$  е избран от групата, състояща се от: етил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен етил, още по-специално 2-циклохексил-етил;

пропил, по-специално проп-1-ил;

изопентил;

бутил, особено бут-1-ил;

фенил, особено халоген-заместен фенил, по-специално 3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил; по-специално  $C_{1-6}$ -алкил-заместен фенил, още по-специално 4-етил-фенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, по-специално  $C_{1-6}$ алкилсулфонил-заместен фенил, още по-специално 4-метансулфонилфенил и 2-метансулфонилфенил;

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил, 1-окси-пиридинил, още по-специално 1-окси-пиридин-2-ил;

1H-имидазолил, по-специално 1H-имидазол-2-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен имидазолил, по-специално 1-метил-1H-имидазол-2-ил и

изоксазолил, по-специално изоксазол-4-ил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен изоксазолил, по-специално 3,5-диметил-изоксазол-4-ил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>9</sup> е най-предпочитано избран от групата, състояща се от: пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-2-ил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup> е за предпочитане Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил, повече предпочитано Ar, най-предпочитано заместен фенил като 2-метилфенил, 4-метилфенил, 2-хлорофенил, 4-флуорофенил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup> е за предпочитане избран от групата, състояща се от C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил, повече предпочитано 1-окси-пиридин-2-ил, 2-циклохексилетил и изопентил.

Когато R<sup>2</sup> е R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>11</sup> е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил. За предпочитане в такова изпълнение R<sup>11</sup> е H.

R<sup>2</sup> може да бъде подходящо избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил, за предпочитане C<sub>1-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>-алкил

Когато R<sup>2</sup> е Ar-C<sub>0-6</sub>алкил, R<sup>2</sup> е за предпочитане фенил, по-специално заместен фенил, още по-специално халоген-заместен фенил, дори още по-специално 2-флуоробензил.

Когато R<sup>2</sup> е C<sub>1-6</sub>алкил, R<sup>2</sup> е за предпочитане избран от 1-пропил, 1-бутил и 1-пентил.

Когато R<sup>2</sup> е Het-C<sub>0-6</sub>алкил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил е за предпочитане Het-метил и Het в Het-метил е за предпочитане избран от групата, състояща се от:

пиридинил, по-специално пиридин-2-ил,  $C_{1-6}$ алкилпиридинил, по-специално 6-метил-пиридин-2-ил;

тиофенил, по-специално тиофен-2-ил;

бензо[b]тиофен-2-ил;

тиазолил, по-специално тиазол-4-ил като изотиазол-3-ил;

1Н-имидазолил, по-специално 1Н-имидазол-2-ил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен имидазолил, по-специално 1-метил-1Н-имидазол-2-ил;

триазолил, по-специално 3Н-[1,2,3]триазолил, още по-специално 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, по-специално  $C_{1-6}$ алкил-заместен 3Н-[1,2,3]триазолил, още по-специално 3-фенил-3Н-[1,2,3]триазолил-4-ил;

хинолинил, по-специално хинолин-2-ил, хинолин-2-ил;

фуранил, по-специално фуран-2-ил, по-специално заместен фуранил, като 5-етил-фуран-2-ил;

тиено[3,2-*b*]тиофен, по-специално тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил, по-специално 3,4-диметил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил.

Съединенията от изпълнение IA имат същата употреба, описана в настоящата спецификация за съединенията с Формула I. Съединенията от изпълнение IA могат да бъдат формулирани във фармацевтични състави и използвани в методи за лечение, както е описано в спецификацията за съединения с Формула I.

Съединенията с Формула I, избрани от следващата група, са особено предпочитани изпълнения на настоящето изобретение:

**Пр. Химическо наименование**

**№.**

- 1 {(S)-1-[1-(S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентаноил]-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил}карбамова киселина, бензилестер;

- 2 Нафтилен-2-карбоксилна киселина[(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 3 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 4 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 5 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 6 Нафтилен-2-сулфонил[(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 7 Хиолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 8 3,4-Дихлоробензоена киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 9 4-{(S)-Метил-2-[(хиолин-2-карбонил)-амино]пентаноиламино}-3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]азепан;
- 10 1-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-4-{(S)-4-метил-2-[(2-хиолин-2-карбонил)-амино]-пентаноиламино}-3-оксо-азепан;
- 11 1-Бензоил-4-((S)-2-(бензо[1,3]диоксол-карбониламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан;
- 12 1-Бензоил-4-((S)-2-(4-флуоро-бензоиламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан;
- 13 3-Оксо-4-((S)-4-метил-2-{[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино}-пентаноиламино)-1-(4-метил-пентаноил)-азепан;
- 14 5-(2-Морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

- 15 4-((S)-4-Метил-2-{{5-(2-морфолино-4-ил-етокси)- бензофуран-2-карбонил}амино}-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина фениламид;
- 16 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 17 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)- бензофуран-2-карбоксилна киселина[(S)-1-(бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 18 5-(2-Пирролидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина[(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил- бутил]амид;
- 19 5-(2-Пиперидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 20 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)- 3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 21 Нафтален-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3- пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 22 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 23 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина[(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 24 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

- 25 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил]амид;
- 26 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-фенетил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;
- 27 Нафтилен-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-фенетил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;
- 28 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид;
- 29 Нафтилен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид;
- 30 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид;
- 31 4-((S)-4-Метил-2-{{(5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил)-амино}-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер;
- 32 4-((S)-4-Метил-2-{{(5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]}-амид;
- 33 4-Метил-пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил-ацетил)-азепан-4-ил]-амид;
- 34 ((S)-3-Метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-нафтилен-2-метил-карбамова киселина *трет*-бутилестер
- 35 (S)-4-Метил-2-[(нафтилен-2-илметил)-амино]-пентенова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид;
- 36 4-[2-(2-{{(S)-3-Метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-

- илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет-*бутилестер;
- 37 5-(2-Пиперизин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}амид;
- 38 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 39 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 40 4-[2-(2-{{(S)-3-Метил-1-[3-оксо-1-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет-*бутилестер;
- 41 5-(2-Пиперизин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 42 (S)-4-Метил-2-(метил-нафтаген-2-илметил-амино)пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 43 (S)-4-Метил-2-(метил-нафтаген-2-илметил-амино)пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид;
- 44 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина метил((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 45 Бензофуран-2-карбоксилна киселина метил{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 46 2,2,2-Трифлуоро-N-((S)-3-метил-1-[3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил]-бутил)-N-нафтилен-2-илметил-ацетамид;
- 47 4-[(S)-(Метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер;
- 48 Хиолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 49 Хиолин-8-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 50 Хиолин-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 51 Хиолин-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 52 Хиолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 53 Изохиолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 54 Изохиолин-1-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 55 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 56 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 57 1,8-Нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 58 1H-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 59 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 60 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 61 Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 62 5-Нитро-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 63 5-(4-Нитро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 64 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 65 Тетрахидро-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 66 (S)-4-Метил-2-(2-фенокси-ацетиламино)-пентанова киселина [3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 67 (S)-2-[2-(4-Флуоро-фенокси)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [-3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 68 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}амид;
- 69 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 70 4-((S)-2-*трет*-Бутилкарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер
- 71 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 72 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 73 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 74 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1H-имидазол-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 75 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 76 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 77 5-(4-Окси-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 78 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид
- 79 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 80 Хинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-1-(3,4-дихлоро-бензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид;

- 81 5-Хидрокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 82 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид;
- 83 2-(4-{(S)-2-{(Бензофуран-2-карбонил)-амино}-4-метил-пентаноиламино}-3-оксо-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина;
- 84 3-(4-{(S)-2-{(Бензофуран-2-карбонил)-амино}-4-метил-пентаноиламино}-3-оксо-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина;
- 85 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 86 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 87 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 88 1-Окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 89 (S)-4-Метил-2-(пиридин-2-сулфониламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 90 (S)-2-(3-Бензил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 91 (S)-4-Метил-2-(3-фенил-уреидо)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;

- 92 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[6,6-диметил-3-оксо-1-(пиридин-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 93 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 94 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 95 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 96 Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 97 Тиофен-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 98 1Н-Индол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 99 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 100 Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 101 (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;

- 102 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 103 4-Флуоро-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-карбамоил]-бутил}-бензамид;
- 104 5-(2-Морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 105 Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 106 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 107 6-Метил-N-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-никотинамид;
- 108 (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-ил-ацетиламино)-пентанова киселина-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-бутил}амид;
- 109 1Н-Индол-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 110 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 111 3,4-Дихидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]бутил}амид;
- 112 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 113 4,5-Дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 114 3,5-Диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 115 (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 116 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 117 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 118 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 119 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-бромо-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 120 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(бензо[1,2,5]-оксадиазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 121 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-оксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 122 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 123 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 124 *5-трет*-Бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 125 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 126 2-Фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 127 Хиолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 128 1-Метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 129 Фуран-2-карбоксилна киселина {[S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутилкарбамоил]-метил}амид;
- 130 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 131 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 132 5-(4-Хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 133 (S)-2-[2-(4-Метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина (1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-ил)-амид;

- 134 Хинолин-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 135 1-Метил-1Н-индол-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 136 Фуран-2-карбоксилна киселина ({ $(S)$ ]-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутилкарбамоил}-метил)-амид;
- 137 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина { $(S)$ ]-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 138 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина { $(S)$ ]-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 139 ( $S$ )-2-[2-(4-Метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 140 Хинолин-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 141 1-Метил-1Н-индол-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 142 Фуран-2-карбоксилна киселина ({ $(S)$ ]-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутилкарбамоил}-метил)-амид;
- 143 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 144 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 145  $(S)$ -2-[2-(4-Метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 146 1-Метил-1Н-индол-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 147 Фуран-2-карбоксилна киселина ( $(S)$ -1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутилкарбамоил}-метил)амид;
- 148 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 149 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {[ $(S)$ ]-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 150  $(S)$ -2-[2-(4-Метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 151 Бензофуран-2-карбоксилна киселина- $(S)$ -1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 152 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина- $(S)$ -1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 153 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина- $(S)$ -1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 154 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 155 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 156 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 157 1-Метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 158 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 159 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 160 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 161 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина -{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 162 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 163 5-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 164 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 165 1-Метил-1Н-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 166 (S)-4-Метил-2-(1-окси-пиридин-2-сулфонамино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 167 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 168 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-бутил}амид;
- 169 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 170 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 171 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 172 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 173 1-Метил-1-Н-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 174 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 175 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 176 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 177 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина -{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 178 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 179 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 180 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 181 1-Метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 182 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 183 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 184 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 185 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метоксибензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 186 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 187 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 188 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина -{(S)-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 189 1-Метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 190 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 191 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 192 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[(2,2',4-тридугетерио)-3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 193 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 194 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}амид;
- 195 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;

- 196 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 197 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метансулфинил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}амид;
- 198 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-метил}амид;
- 199 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}амид;
- 200 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 201 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}амид;
- 202 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-хидрокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}амид;
- 203 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}амид;
- 204 1-(Бензофуран-2-карбонил)-пирролидин-2-карбоксилна киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 205 3,4-Диметокси-N-{(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-бензамид;
- 206 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 207 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 208 (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 209 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 210 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 211 (S)-4-Метил-2-(хинолин-8-сулфониламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 212 (S)-4-Метил-2-(нафтилен-2-сулфониламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 213 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 214 N-{(S)-1-[1-(4-Флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-3,4-диметокси-бензамид;
- 215 Циклохексанкарбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 216 (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(метансулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 217 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-[(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 218 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина-[(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 219 Бензофуран-2-карбоксилна киселина-[(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

- 220 N-{{(S)-1-(1-Метансулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил}-3-метил-бутил}-3,4-диметокси-бензамид;
- 221 (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]амид;
- 222 N-{{(S)-1-[1-(2-Циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-4-метансулфонил-1-бензамид};
- 223 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид};
- 224 Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина-{{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид};
- 225 (S)-4-Метил-2-[4-оксо-4-((4-фенокси-фенил)-бутириламино)]-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид
- 226 N-{{(S)-1-[(1-(2-Циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил)-3,4-диметокси-бензамид};
- 227 Циклохексанкарбоксилна киселина {{(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид};
- 228 4-Метансулфонил-N-{{(S)-1-[4-метокси-бензенсулфонил]-3-оксо-азепан-4-карбамоил]-3-метил-бутил}-бензамид};
- 229 4-Метансулфонил-N-{{(S)-1-[4-флуоро-бензенсулфонил]-3-оксо-азепан-4-карбамоил]-3-метил-бутил}-бензамид};
- 230 ({{(S)-3-Метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-карбамова киселина бензилестер
- 231 (S)-2-[5-(4-Метокси-фенил)-пентаноиламино]-4-метил-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;

- 232 (S)-2-[2-(3-Бензилокси-4-метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метилпентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 233 5,6-Дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 234 (S)-4-Метил-2-(5-оксо-хексаноиламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 235 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 236 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 237 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 238 7-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 239 5,6-Диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 240 (R)-1-Бензил-5-оксо-пиролидин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 241 (S)-1-Бензил-5-оксо-пиролидин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 242 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклопропил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 243 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метилсулфанил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}амид;
- 244 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 245 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 246 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 247 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 248 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 249 5,6-дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 250 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 251 5-(4-Хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;

- 252 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[6-метил-3-оксо-1-(пиридин-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 253 5-(4-Хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 254 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 255 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 256 5,6-Диметокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]етил}амид;
- 257 5,5-Бис-(4-Метокси-фенил)-пент-4-енова киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 258 Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 259 Нафтилен-1-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 260 Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}амид;
- 261 Нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 262 Нафтилен-1-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}амид;

- 263 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(циклохексил-пропионил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 264 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(4-метил-пентаноил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 265 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 266 (S)-Ацетиламино-4-метил-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 267 Хиолин-2-карбоксилна киселина {1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}амид;
- 268 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(циклохексил-проприонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 269 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(4-метил-пентаноил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 270 Хиолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}амид;
- 271 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-бензилокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 272 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-хидрокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}амид;
- 273 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 274 7-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 275 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 276 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 277 1-Метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 278 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 279 Хинолин-2-карбоксилна киселина {[{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид};

Следващите съединения са също особено предпочитани изпълнения настоящето изобретение:

- 280 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 281 (S)-4-Метил-2-(3-пиперидин-1-ил-пропаноиламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;
- 282 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[4-етил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 283 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;

- 284 Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 285 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 286 Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина{(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 287 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 288 Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 289 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 290 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-[3-оксо-1-(етансулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил]амид;
- 291 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 292 5-Флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 293 6-Флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 294 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(R)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 295 3-Метил-фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 296 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 297 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина{(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 298 Бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 299 3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 300 Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 301 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 302 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 303 Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 304 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина{(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 305 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 306 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина[(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 307 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 308 3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 309 Хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 310 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 311 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 312 Тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 313 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 314 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 315 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

- 316 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 317 3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 318 2,5-Диметил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 319 Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 320 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 321 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 322 Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 323 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;
- 324 5-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 325 3,5-Диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 326 3-Етил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 327 4-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 328 1-Метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 329 6-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 330 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1,3-диметил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 331 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил] амид;
- 332 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 333 Бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;
- 334 Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил) амид;
- 335 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил) амид;
- 336 Бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил) амид;

- 337 Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 338 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 339 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 340 Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 341 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 342 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 343 Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 344 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 345 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 346 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 347 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 348 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 349 Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 350 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 351 2,4-Диметилфуран-3-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 352 Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 353 Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 354 Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 355 4-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 356 5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 357 4-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 358 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бутил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 359 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-пропил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 360 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-бензил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 361 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(2-морфолин-4-ил-тиазол-4-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 362 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(5-етил-фуран-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 363 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 364 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(3-фенил-3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 365 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(изотиазол-3-илметил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил}амид;
- 366 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-тиофен-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;
- 367 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензо[*b*]-тиофен-2-илметил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;
- 368 Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-пентил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;

- 369 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 370 1-Окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 371 2-Окси-пиридин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 372 1Н-Бензоимидазол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 373 4-{(S)-2-[(1-Бензофуран-2-ил-метаноил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-1-метил-3-оксо-1-пентил-азепан
- 374 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 375 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1-метил-1Н-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 376 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метансулфонил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 377 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-метансулфонил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;
- 378 Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-изоксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

- 379 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(1S,2R)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 380 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-циклопентил}амид;
- 381 Фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид.

Отделни представителни съединения от настоящето изобретение са представени в Примери 1-381.

В сравнение със съответните 5 и 6-членни пръстенни съединения 7-членните пръстенни съединения от настоящето изобретение в конфигурационно отношение са по-устойчиви при въглеродния център  $\alpha$  спрямо кетона.

Настоящото изобретение включва деутерирани аналози на изобретените съединения. Представителен пример за такова деутерирано съединение е показан в Пример 192. Представителен ход на синтез на деутерирани съединения от настоящето изобретение е показан на Схема 4 по-долу. Деутерираните съединения от настоящето изобретение показват превъзхождаща хирална стабилност в сравнение с тази на протонния изомер.

Където е възможно, настоящето изобретение включва кватернерни соли на изобретените съединения. Представителен пример на такава кватернерна сол е показан в Пример 373. Представителен път на синтез на кватернерна сол от настоящето изобретение е показан на Схема 6, по-долу.

#### Дефиниции

Настоящото изобретение включва всичките хидрати, солвати, комплекси и пролекарства на съединенията от това изобретение.

Пролекарства са всички ковалентно свързани съединения, които освобождават *in vivo* активното лекарство съгласно формула I. Ако в съединение от настоящето изобретение присъства хирален център или друга форма на център на изомерия, предвижда се тук да бъдат обхванати всеки такъв изомер или изомери, включително енантиомери и диастереомери. Съединенията от изобретението, съдържащи хирален център, могат да бъдат използвани като рацемична смес, енантиомерно обогатена смес или рацемичната смес може да бъде разделена с използване на познати методи и единичният енантиомер да бъде използван самостоятелно. В случаи, при които съединенията имат ненаситени въглерод-въглеродни двойна връзки в изобретението се включват както *цис* (Z), така и *транс* (E) изомерите. В случаите, когато съединенията могат да съществуват в тавтомерна форма, като кето-енолни тавтомери, предвижда се в изобретението да участва всяка тавтомерна форма независимо дали съществува в равновесна или предимно в една форма.

Значението на всеки заместител във всеки един случай на Формула I или във всяка нейна подформула е независимо от неговото значение или от значението на които и да е други заместители, във всеки друг случай, освен ако не е посочено друго.

За да бъдат описани съединенията от настоящето изобретение обикновено са използвани съкращенията и символите, използвани в статиите за пептиди и в химичните статии. Най-общо съкращенията на аминокиселините следват номенклатурата IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, както е описана в Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

"Протеази" са ензими, които катализират разкъсването на amidните връзки на пептидите и протеините чрез нуклеофилно заместване на amidната връзка, водещо в крайна сметка до хидролиза. Такива протеази включват: цистеин протеази, серин

протеази, аспартови протеази и металопротеази. Съединенията от настоящето изобретение могат да се свързват по-здраво към ензима, отколкото към субстрата и изобщо не са подложени на разцепване след ензимно катализирано атакуване от нуклеофила. Следователно те конкурентно предпазват протеазите от разпознаващите и хидролизиращите естествени субстрати и по-този начин действат като инхибитори.

Терминът "амино киселина", както е използван тук, се отнася до D- или L-изомерите на аланин, аргинин, аспаргин, аспартова киселина, цистеин, глутамин, глутамова киселина, глицин, хистидин, изолевцин, левцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин.

"C<sub>1-6</sub>алкил", както се прилага тук, е предназначен да обхваща заместен и незаместен метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и *трет*-бутил, пентил, н-пентил, изопентил, неопентил и хексил и техните прости алифатни изомери. C<sub>1-6</sub>алкил може да бъде евентуално заместен с група, избрана от групата, състояща се от: OR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, R<sup>14</sup>NC(O)OR<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, CO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, N(C=NH)NH<sub>2</sub>, Het, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и Ar; където R<sup>5</sup> е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил; и R<sup>14</sup> е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

"C<sub>3-6</sub>циклоалкил" както се прилага тук, е предназначен да обхваща заместен и незаместен циклопропан, циклобутан, циклопентан и циклохексан.

"C<sub>2-6</sub> алкенил" както се прилага тук, означава алкилова група с 2 до 6 въглерода, в която една въглерод-въглеродна единична

връзка е заместена с въглерод-въглеродна двойна връзка.  $C_{2-6}$  алкенил включва етилен, 1-пропен, 2-пропен, 1-бутен, 2-бутен, изобутен и някои изомерни пентани и хексани. Включени са както *цис*, така и *транс* изомерите.

" $C_{2-6}$  алкинил" означава алкилова група с 2 до 6 въглерода, в която една въглерод-въглеродна единична връзка е заместена с въглерод-въглеродна тройна връзка.  $C_{2-6}$  алкинил включва ацетилен, 1-пропин, 2-пропин, 1-бутин, 2-бутин, 3-бутин и простите изомери на пентин и хексин.

"Халоген" означава F, Cl, Br и J.

"Ar" или "арил" означава фенил или нафтил, евентуално заместен с един или повече Ph- $C_{0-6}$  алкила; Het- $C_{0-6}$  алкила;  $C_{1-6}$  алкокси; Ph- $C_{0-6}$  алкокси; Het- $C_{0-6}$  алкокси; OH,  $(CH_2)_{1-6}NR^{15}-R^{16}$ ;  $O(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$ ;  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ ,  $SR^{17}$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $CO_2R^{17}$ ,  $CON(R^{17})$ , F, Cl, Br или J; където  $R^{15}$  и  $R^{16}$  са H,  $C_{1-6}$  алкил, Ph- $C_{0-6}$  алкил, нафтил- $C_{0-6}$  алкил или Het- $C_{0-6}$  алкил; и  $R^{17}$  е фенил, нафтил или  $C_{1-6}$  алкил.

Както е използван тук "Het" или "хетероциклен" представлява устойчив 5- до 7-членен моноциклен, устойчив 7- до 10-членен бициклен или устойчив 11- до 18-членен трициклен хетероциклен пръстен, който е наситен или ненаситен и който се състои от въглеродни атоми и от един до три хетероатома, избрани от групата, състояща се от N, O и S, и където азотните и серните хетероатоми могат евентуално да бъдат окислени, а азотният хетероатом може да бъде евентуално кватернизиран, и включва всяка бициклена група, в която всеки от дефинираните по-горе хетероцикленни пръстени е кондензиран към бензенов пръстен. Хетероцикленият пръстен може да бъде прикачен към всеки един хетероатом или

въглероден атом, което води до създаване на устойчива структура, и може евентуално да бъде заместен с една или две групи, избрани от  $C_{0-6}Ar$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $OR^{17}$ ,  $N(R^{17})_2$ ,  $SR^{17}$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2R^{17}$ ,  $CON(R^{17})$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  и  $J$ , където  $R^{17}$  е фенил, нафтил или  $C_{1-6}$ алкил. Примерите за такива хетероцикли включват пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопиридинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пиролил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, пиридинил, 1-оксо-пиридинил, пиразинил, оксазолидинил, оксазолинил, оксазолил, изоксазолил, морфолинил, тиазолидинил, тиазолинил, тиазолил, хинуклидинил, индолил, хинолинил, хиноксалинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, бензоксазолил, фуранил, бензофуранил, тиофенил, бензо[b]тиофенил, тиено[3,2-b]тиофенил, бензо[1,3]диоксолил, 1,8 нафтхиридинил, пиранил, тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил, тиенил, бензоксазолил, тиаморфолинил сулфоксид, тиаморфолинил сулфон и оксадиазолил, както и триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил и тетразинил, които могат да бъдат получени чрез рутинен химичен синтез и са устойчиви. Терминът хетероатом, както е използван тук, се отнася до кислород, азот и сяра.

Тук, както и в цялата заявка терминът  $C_0$  означава липса на непосредствено следваща заместваща група; например в групата  $ArC_{0-6}$ алкил, когато  $C$  е 0, заместителят е  $Ar$ , например фенил. Обратно, когато групата  $ArC_{0-6}$ алкил е идентифицирана като специфична ароматна група, например фенил, трябва да се разбира, че значението на  $C$  е 0.

Някои радикалови групи тук са дадени със съкращения.  $t$ -Bu се отнася до третичния бутилов радикал,  $Woc$  се отнася до *трет-*

бутилоксикарбониловия радикал, Fmoc се отнася до флуоренилметоксикарбониловия радикал, Ph се отнася до фениловия радикал и Cbz се отнася до бензилоксикарбониловия радикал.

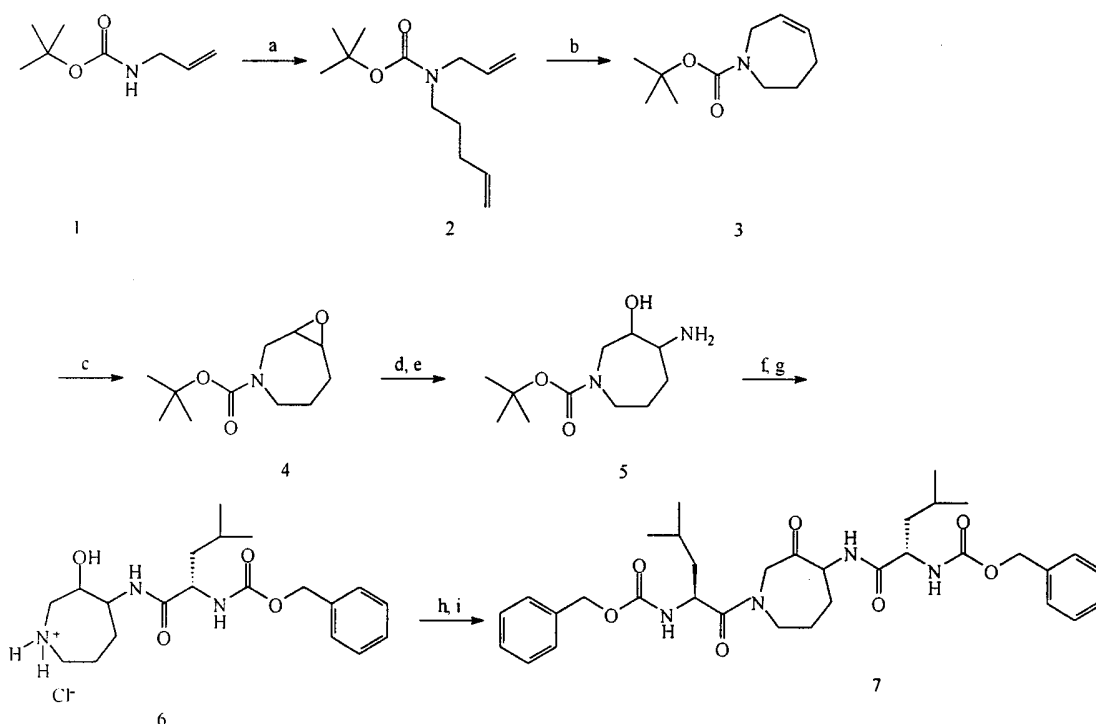
Някои реагенти тук са дадени със съкращения. m-CPBA се отнася до 3-хлорорегоксибензоена киселина, EDC се отнася до N-етил-N'(диметиламинопропил)-карбодиимид, DMF се отнася до диметилформаид, DMSO се отнася до диметилсулфоксид, TEA се отнася до триетиламин, TFA се отнася до трифлуорооцетна киселина и THF се отнася до тетраhydroфуран.

### Методи за получаване

Съединенията с обща формула I могат да бъдат получени по начин, аналогичен на изложения в Схеми 1, 2 и 3. Алкилирането на *tert*-бутил-N-алилкарбамат (1) с база като натриев хидрид и 5-бromo-1-пентен дава диена 2. Третирането на 2 или с 2,6-диизопропилфенилимидонеофилиденмолибденов бис(*tert*-бутоксид) или с бис(трициклохексилфосфин)бензилидинрутений (IV) дихлоридни олефинови обменни катализатори, разработени от Grubbs, дава азепина 3. Епоксидирането на 3 със стандартни обичайни за практиката окислителни като m-CPBA дава епоксида 4. Отварянето на нуклеофилния епоксиден пръстен може да бъде осъществено с реагент като натриев азид до получаване на азидоалкохола (не е показан), който може да бъде редуциран до аминоалкохола 5 в обичайни за практиката условия като 1,3-пропандитиол и триетиламин в метанол или с водороден газ в присъствието на катализатор като паладий върху въглен. Ацилирането на 5 с киселина като Cbz-левцин в присъствието на свързващ реагент като N-етил-N'(диметиламинопропил)-карбодиимид (EDC), последвано от отстраняване на защитната ВОС група в кисела среда дава аминната сол 6. Свързването на 6 с Cbz-левцин може да бъде осъществено със свързващ реагент като

N-етил-N'(диметиламинопропил)-карбодиимид до получаване на междинния алкохол (не е показан), който се окислява с окислител като пиридин-сернотриоксиден комплекс в диметилсулfoxид и триетиламин до получаване на кетона 7.

Схема 1

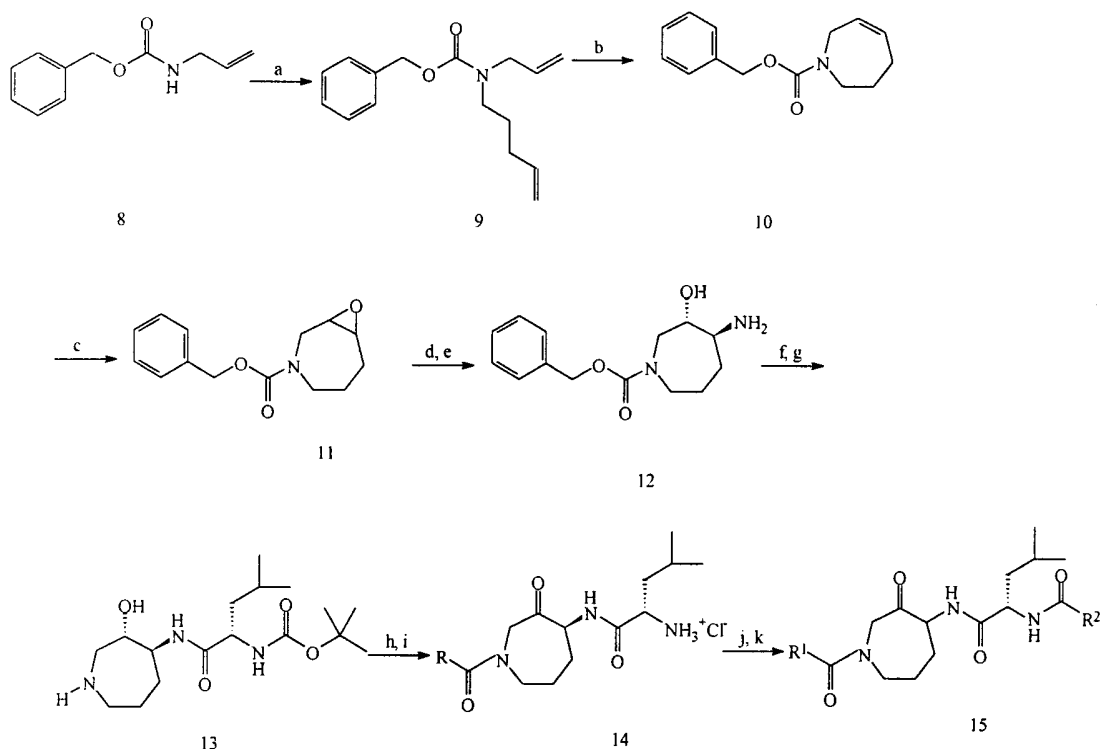


Реагенти и условия: а.) NaH, 5-бромо-1-пентен, DMF; б.) катализатор 2,6-диизопропилфенилимидонеофилиденмолибденов бис(*трет*-бутоксид) или бис(трициклохексилфосфин)бензилидин-рутений (IV) дихлорид, толуен с.) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; д.) NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl; е.) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, ф.) Cbz-левцин, N-етил-N'(диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; г.) HCl, EtOAc; х.) Cbz-левцин, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; и.) пиридин-сернотриоксиден комплекс, DMSO, TEA.

Съединения с обща формула I, където R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са амиди, могат да бъдат получени по общия метод, показан на Схема 2. Алкилирането на N-Cbz алиламина (8) с база като натриев хидрид и 5-бромо-1-пентен дава диена 9. Третирането на 9 с

бис(трициклохексилфосфин)бензилидинрутений(IV)дихлориден олефинов обменен катализатор, разработен от Grubbs, дава азепина **10**. Епоксидирането на **10** със стандартни обичайни за практиката окислителни като *m*-CPBA дава епоксида **11**. Отварянето на нуклеофилния епоксиден пръстен може да бъде осъществено с реагент като натриев азид до получаване на азидоалкохола (не е показан), който може да бъде редуциран до аминоалкохола **12** с редуциращ реагент като пропандитиол в присъствието на триетиламин. Ацилирането на **12** с *N*-Вос-левцин и свързващ реагент като *N*-етил-*N'*(диметиламинопропил)-карбодиимид, последвано от отстраняване на защитната Cbz група в условия на хидрогенолиза дава амина **13**. Свързването на **13** с карбоксилна киселина се осъществява посредством свързващ реагент като *N*-етил-*N'*(диметиламинопропил)-карбодиимид и следващото отстраняване на лабилната в кисела среда *N*-Вос защитна група с киселина като HCl или трифлуорооцетна киселина дава междинното съединение **14**. Ацилирането на **14** може да бъде осъществено с карбоксилна киселина в присъствието на свързващ реагент, обичаен за практиката, като *N*-етил-*N'*(диметиламинопропил)-карбодиимид дава междинния алкохол (не е показан), който се окислява с окислител като пиридин-сернотриоксиден комплекс в диметилсулфоксид и триетиламин до получаване на кетона **15**.

## Схема 2

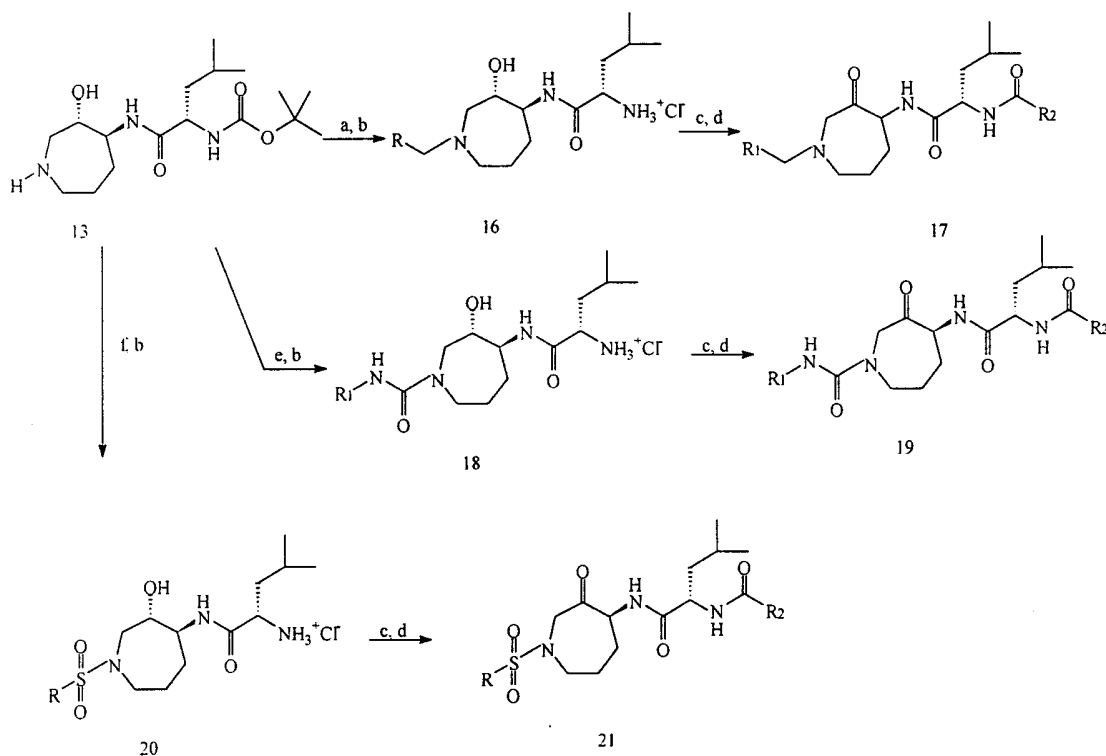


*Реагенти и условия:* а.) NaH, 5-бромо-1-пентен, DMF; б.) катализатор бис(трициклохексилфосфин)бензилидинрутений(IV) дихлорид, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; с.) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; д.) NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl; е.) пропандитиол, CH<sub>3</sub>OH, TEA; ф.) Вос-левцин, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; г.) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>; х.) R<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>H, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или R<sub>1</sub>COCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; и.) HCl/EtOAc; ж.) R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; з.) пиридин-сернотриоксиден комплекс, DMSO, TEA.

Съединения с обща формула I, в която R<sup>2</sup> е алкилова, урейна или сулфонамидна група и R<sup>1</sup> е амид, могат да бъдат получени по общия метод, даден на Схема 3. Редукционното аминиране на 13 може да бъде осъществено чрез третиране с алдехид, последван от редуциращ реагент като натриев триацетоксиборохидрид. Следващото освобождаване на N-Вос групата в кисела среда дава аминната сол 16. Свързването на 16 с киселинен хлорид или с карбоксилна киселина в присъствието на обичаен за практиката

свързващ реагент като EDC, последвано от окисление на междинния алкохол (не е показан) с окислител като пиридин-сернотриоксиден комплекс дава кетона **17**. От друга страна третирането на амина **13** с изоцианат, последвано от освобождаване на N-Вос групата дава аминната сол **18**. Ацилирането и окислението дават кетона **19**. Допълнителната дериватизация на амина **13** може да бъде осъществена чрез третиране със сулфонилхлорид, последвано от освобождаване на N-Вос групата до получаване на аминната сол **20**. Ацилирането и окислението дават кетона **21**.

Схема 3

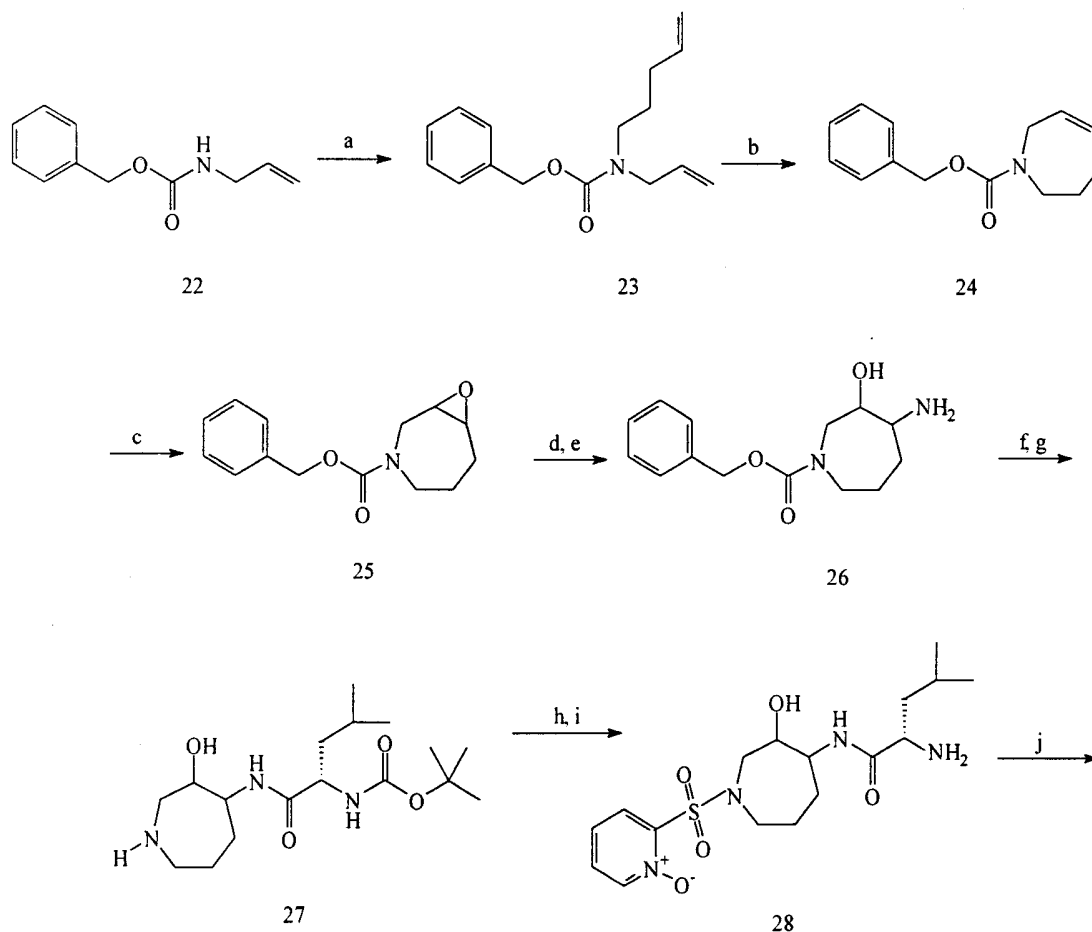


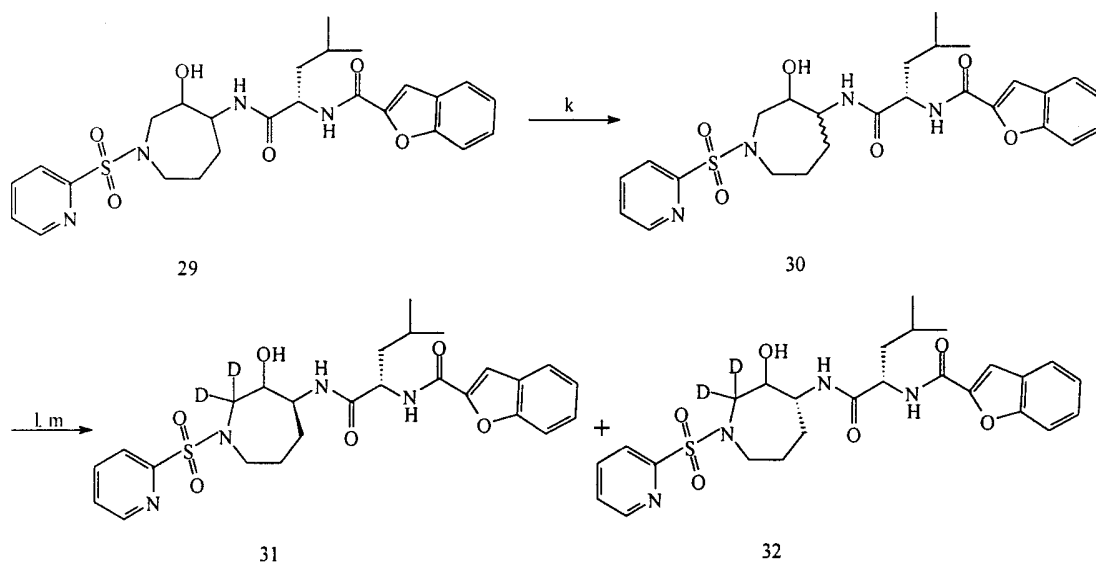
*Реагенти и условия:* а.)  $R_1\text{CHO}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; б.)  $\text{HCl}$ ; в.)  $R_2\text{CO}_2\text{H}$ , EDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; д.) пиридин-сернотриоксиден комплекс, DMSO, TEA; е.)  $R_1\text{NCO}$ , база; ф.)  $R_1\text{SO}_2\text{Cl}$ , TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Деутерираното съединение от Пример 192 може да бъде получено удобно съгласно Схема 4. Специалистът в тази област ще може да разбере от Пример 192 и Схема 4 как да получи деутерирани съединения от настоящето изобретение.

Отделните диастереомери на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[(2,2',4-тридеутеро)-3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амидите **31** и **32** могат да бъдат получени, както е показано на Схема 4. Алкилирането на алилкарбамова киселина бензилестера **22** с 5-бромо-1-пентен в присъствието на база като натриев хидрид дава диена **23**. Третирането на диена **23** с бис(трициклохексилфосфин)бензилидин рутений(IV) дихлорид, разработен от Grubbs, дава бензилестера на 2,3,4,7-тетрахидро-азепин-1-карбоксилна киселина **24**. Епоксидирането на азепина **24** може да бъде извършено с обичайни за практиката стандартни окислители като *m*-CPBA до получаване на епоксида **25**. Отварянето на нуклеофилния епоксиден пръстен на **25** може да бъде осъществено с реагент като натриев азид до получаване на азидоалкохола (не е показан).

Схема 4





*Реагенти и условия:* а.) NaH, 5-бромо-1-пентен, DMF; б.) бис(трициклохексилфосфин)бензилидинрутений(IV) дихлорид, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; в.) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; г.) NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl; д.) 1,3-пропандитиол, TEA, метанол; е.) N-Вос-левцин, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ж.) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>; з.) 2-пиридинсулфонилхлорид, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; и.) 4 N HCl/диоксан, метанол; я.) бензофуран-2-карбоксилна киселина, EDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; к.) пиридин-сернотриоксиден комплекс, диметилсулфоксид, TEA; л.) CD<sub>3</sub>OD;D<sub>2</sub>O (10:1), TEA; м.) разделяне чрез HPLC.

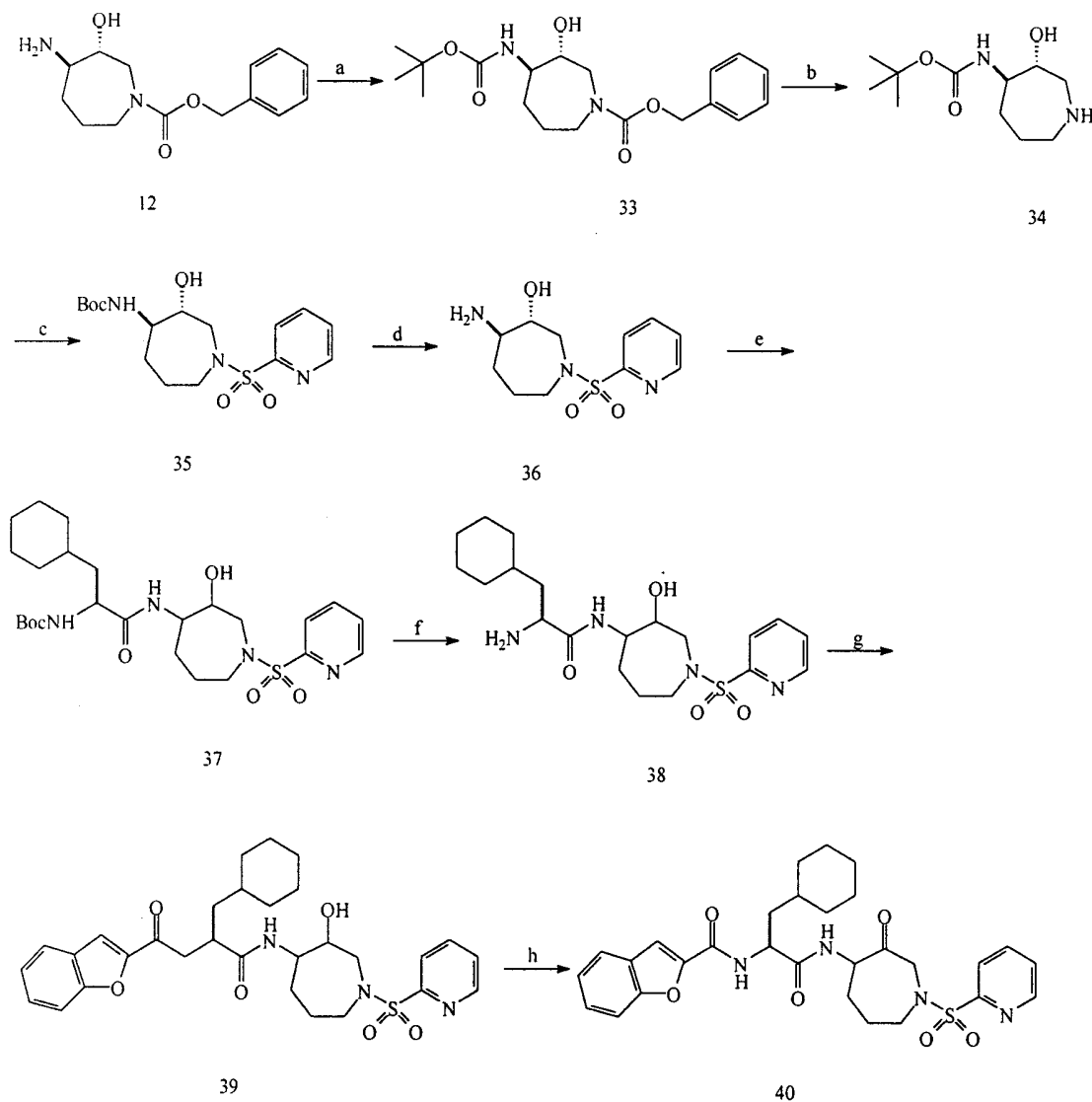
Междинният азидоалкохол може да бъде редуциран до аминокиселина **26** в обичайни за практиката условия като 1,3-пропандитиол и триетиламин в метанол или с трифенилфосфин в тетраhydroфуран и вода. Ацилирането на **26** може да бъде осъществено с киселина като N-Вос-левцин в присъствието на свързващ реагент като EDC. Отстраняване на бензилоксикарбонилната защитна група с водороден газ в присъствието на 10% Pd/C дава амина **27**. Третирането на амина **27** с 2-пиридинсулфонилхлорид в присъствието на триетиламин или наситен разтвор на натриев бикарбонат и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и следващото отстраняване на *tert*-бутоксикарбонилната защитна група в кисела среда дава **28**. Свързването на **28** с бензофуран-2-карбоксилна

киселина може да бъде осъществено със свързващ реагент като EDC до получаване на междинния алкохол **29**. Алкохолът **29** може да бъде окислен с окислител като серен триоксид-пиридинов комплекс в диметилсулфоксид и триетиламин до получаване на кетона **30** под формата на смес от диастереомери. Третирането на кетона **30** с триетиламин в  $CD_3OD:D_2O$  при кипене дава деутерирания аналог под формата на смес от диастереомери, които се разделят посредством HPLC до получаване на деутерираните съединения **31** и **32**.

Съединения с обща формула I могат да бъдат получени също така, както е показано на Схема 5. Аминът на съединение **12** може да бъде защитен с ди-*трет*-бутилдикарбонат до получаване на N-Вос производното **33** (Схема 2). Отстраняването на бензилоксикарбонилната защитна група може да бъде осъществено чрез третиране на **33** с водороден газ в присъствието на катализатор като 10% Pd/C до получаване на амина **34**. Третирането на амина **34** със сулфонилхлорид като 2-пиридинсулфонилхлорид в присъствието на база като N-метилморфолин или триетиламин дава сулфонамидното производно **35**. Отстраняването на *трет*-бутоксикарбонилната защитна група може да бъде извършено с киселина като солна киселина до получаване на междинното съединение **36**. Свързването на **36** с киселина като N-Вос-циклохексилаланин в присъствието на обичаен за практиката свързващ реагент като HBTU или EDC с полимерна подложка дава алкохолното междинно съединение **37**. Отстраняване на *трет*-бутоксикарбонилната защитна група в кисела среда дава амина **38**. Свързването на **38** с киселина като бензофуран-2-карбоксилна киселина в присъствието на свързващ реагент като HBTU или EDC с полимерна подложка дава алкохола **39**. Алкохолът **39** може да бъде окислен с обичаен за практиката окислител като пиридин-сернотриоксиден комплекс в

диметилсулфоксид и триетиламин или перйодинан на Dess-Martin до получаване на кетона **40**.

Схема 5

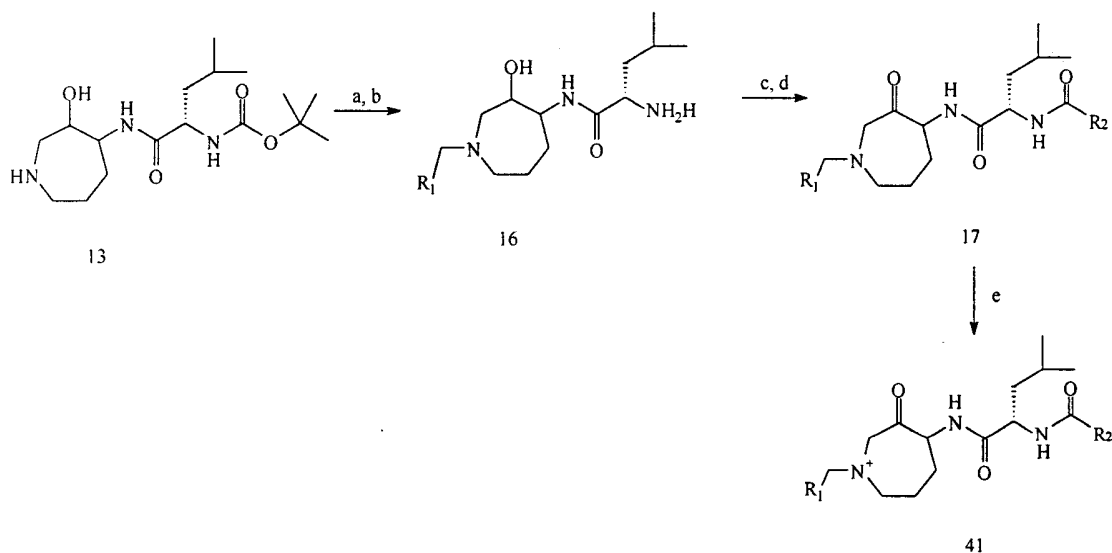


*Реагенти и условия:* (a) Ди-*трет*-бутилдикарбонат, тетраhydroфуран; (b)  $H_2$ , 10% Pd/C, EtOAc; (c) 2-пиридилсулфонилхлорид, TEA; (d) HCl, EtOAc; (e) N-Восилохексилаланин, P-EDC,  $CH_2Cl_2$ ; (f) HCl,  $CH_2Cl_2$ ; (g) бензофуран-2-карбоксилна киселина, P-EDC,  $CH_2Cl_2$ ; (h) перйодинан на Dess-Martin, метиленхлорид.

Кватернизираните 4-амино-азепан-3-онови съединения от настоящето изобретение могат да бъдат получени удачно съгласно

Схема 6. Специалистът в тази област ще разбере от Схема 6 как да получи кватернизирани 4-амино-азепан-3-онови съединения от настоящето изобретение. Редукционното аминиране на **13** може да бъде осъществено чрез третиране с алдехид, последван от редуциращ реагент като натриев триацетоксиборохидрид. Следващото освобождаване на N-Вос групата в кисела среда дава аминната сол **16**. Третирането на **16** с киселинен хлорид или с карбоксилна киселина в присъствието на обичаен за практиката свързващ реагент като EDC, последвано от окисление на междинния алкохол (не е показано) с окислител като пиридин-сернотриоксиден комплекс дава кетона **17**. Кватернизирването на амина на **17** може да бъде извършено чрез третиране с алкилиращ реагент като йодометан до получаване на кватернерната аминна сол **41**.

Схема 6



Реагенти и условия: а.)  $R_1\text{CHO}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; б.)  $\text{HCl}$ ; в.)  $R_2\text{CO}_2\text{H}$ , EDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; г.) пиридин-сернотриоксиден комплекс, диметилсулфоксид, TEA; д.) йодометан

Използваните тук изходни вещества са търговски продукти амини киселини или се получават по рутинни методи, известни на специалиста в тази област, и могат да бъдат намерени в

справочниците, като COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (публикуван от Wiley-Interscience).

Методите на свързване за получаване на амидни връзки са общо взето известни в практиката. Методите на пептиден синтез, изложени от Bodansky et al., THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984; E. Gross and J. Meienhofer, THE PEPTIDES, Vol. 1, 1-284 (1979); и J. M. Stewart and J. D. Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2d Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984, са общо взето поясняващи метода и са включени тук за позоваване.

Методите за синтез на съединенията от това изобретение често използват защитни групи за маскиране на реактивните групи или за намаляване на нежеланите странични реакции. Такива защитни групи са описани най-общо в Green, T. W, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York (1981). Терминът "аминозащитни групи", както е известен в практиката, обикновено се отнася до групите Boc, ацетил, бензоил, Fmoc и Cbz и техни производни. Методите за защита и освобождаване от защита, както и за заместване на една аминозащитна група с друга група са известни.

Киселинно присъединителни соли на съединенията с Формула I се получават по стандартен начин в подходящ разтворител от изходното съединение и излишък от киселина, като солна, бромоводородна, флуороводородна, сярна, фосфорна, оцетна, трифлуорооцетна, малеинова, янтарна или метансулфонова. Някои от съединенията образуват вътрешни или амфотерни соли, които могат да бъдат приемливи. Катионните соли се получават чрез третиране на изходното съединение с излишък от алкален реагент, като хидроксид, карбонат или алкоксид, съдържащ подходящия катион; или с подходящ органичен амин. Катиони като  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{NH}_4^+$  са отделни примери на катиони, участващи във

фармацевтично приемливите соли. Халогениди, сулфати, фосфати, алканоати (като ацетат и трифлуороацетат), бензоати и сулфонати (като мезилат) са примери на аниони, участващи във фармацевтично приемливите соли. Кватернерни амониеви соли се получават чрез третиране на изходното аминно съединение с излишък от алкилхалогенид, като метилйодид.

Това изобретение също така предоставя фармацевтичен състав, който съдържа съединение съгласно Формула I и фармацевтично приемлив носител, разредител или ексципиент. Съответно, съединенията с Формула I могат да бъдат използвани за производството на лекарства. Фармацевтичните състави от съединенията с Формула I, получени както е описано по-горе, могат да бъдат формулирани като разтвори или лиофилизирани прахове за парентерално прилагане. Праховете могат да бъдат преработени чрез прибавяне на подходящ разредител или друг фармацевтично приемлив носител непосредствено преди използването им. Течният състав може да бъде буфериран изотоничен воден разтвор. Примерни подходящи разредители са нормалният изотоничен физиологичен разтвор, стандартна 5% декстроза във вода или буфериран разтвор на натриев или амониев ацетат. Такъв състав по-специално е подходящ за парентерално прилагане, но може да бъде използван също така за орално прилагане или поставен в мерителен дозов инхалатор или небулизатор за инсуфлация. Може да е желателно да се прибавят ексципиенти като поливинилпиролон, желатин, хидроксицелулоза, акация, полиетиленгликол, манитол, натриев хлорид или натриев цитрат.

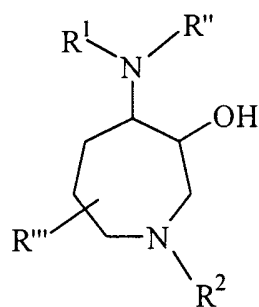
От друга страна тези съединения могат да бъдат капсулирани, таблетирани или приготвени в емулсия или сироп за орално прилагане. Могат да бъдат прибавени фармацевтично приемливи твърди или течни носители за подобряване или стабилизиране на състава или за улесняване на получаването му. Твърдите носители

включват нишесте, лактоза, калциев сулфат дихидрат, тера алба, магнезиев стеарат или стеаринова киселина, талк, пектин, акация, агар или желатин. Течните носители включват сироп, фъстъчено масло, зехтин, физиологичен разтвор и вода. Носителят може да включва също така вещество за поддържащо освобождаване като глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат - самостоятелно или с восък. Количеството на твърдия носител варира, но за предпочитане е между около 20 mg и около 1 g на единична доза. Фармацевтичните състави се получават като се следват конвенционалните методи във фармацията, включващи смилане, смесване, гранулиране и пресоване, когато е необходимо за таблетирани форми; или смилане, смесване и напълване при твърдите желатинови капсули. Когато се използва течен носител, препаратът ще бъде под формата на сироп, еликсир, емулсия или водна или неводна суспензия. Такъв течен състав може да бъде прилаган направо перорално или поставен в мека желатинова капсула.

За ректалното им прилагане съединенията от това изобретение могат да бъдат смесени също така с ексципиенти като какаово масло, глицерин, желатин или полиетиленгликоли и формовани като супозитории.

#### Нови междинни съединения

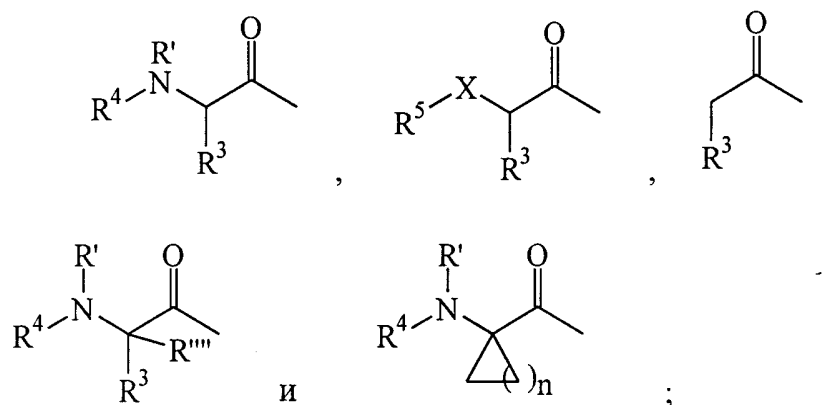
Позовавайки се на методите за получаване на съединенията с Формула I, изложени на Схеми 1-4 по-горе, специалистът може да прецени, че настоящето изобретение включва всичките нови междинни съединения, необходими за получаване на съединенията с Формула I. По-специално настоящето изобретение предоставя съединенията с Формула II:



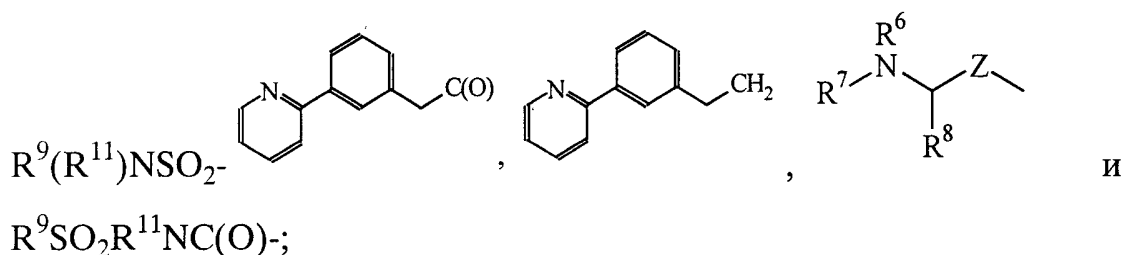
II

където:

$R^1$  е избран от групата, състояща се от:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9C(S)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9OC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(S)-$ ,



$R^3$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het $C_{0-6}$ алкил и Ar $C_{0-6}$ алкил;

$R^3$  и  $R^1$  могат да бъдат свързани, образувайки пиролидинов, пиперидинов или морфолинов пръстен;

$R^4$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{12}NC(O)-$  и  $R^5R^{12}NC(S)-$ ;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^6$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил или Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^7$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил, Het- $C_{0-6}$ алкил,  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{13}NC(O)-$  и  $R^{10}R^{13}NC(S)-$ ;

$R^8$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, Het- $C_{0-6}$ алкил и Ar- $C_{0-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{10}$  е независимо избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{12}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

$R^{13}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил, Ar- $C_{0-6}$ -алкил и Het- $C_{0-6}$ алкил;

R' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

R'' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил или Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

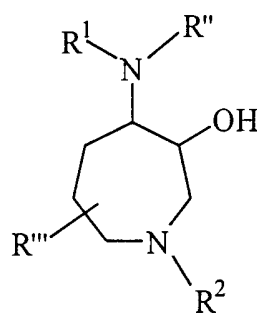
R''' е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

R'''' е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил и Ar-C<sub>0-6</sub>алкил;

n е цяло число от 1 до 5;

и техните фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати.

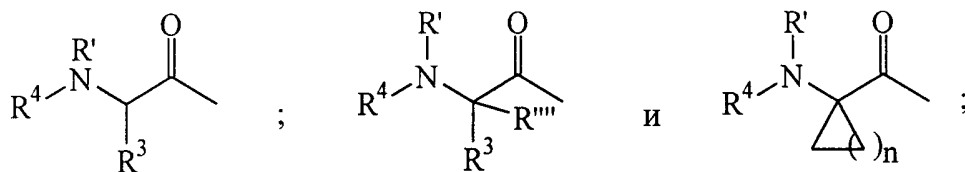
Във връзка с изпълнение IA настоящето изобретение включва новите междинни съединения с Формула IIА:



II A

където:

R<sup>1</sup> е избран от групата, състояща се от:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил,  $Het-C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  и  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;

$R^3$  е  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  е  $R^5C(O)-$ ;

$R^5$  е  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от:  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R'$  е  $H$ ;

$R''$  е  $H$ ;

$R'''$  е  $H$ ;

$R''''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $HetC_{0-6}$ алкил и  $ArC_{0-6}$ алкил;

$n$  е цяло число от 1 до 5, за предпочитане  $n$  е 3;

и техните фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати.

Следните съединения са предпочитани нови междинни съединения:

[(S)-1(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина бензилестер;

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина (1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-ил)-амид;

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина {3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид;

{(S)-1-[4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-илметил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина, бензилестер;

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина (1-бензоил-3-хидрокси-азепан-4-ил)-амид;

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(4-метилпентаноил)-азепан-4-ил]-амид;

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина (1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан-4-ил)-амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;

5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;

3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;

Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид;  
и

Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил} амид.

Метод за синтез на изобретените съединения

Позовайки се на Схеми 1-6 по-горе, настоящето изобретение дава метод за синтез на съединения с Формула (I), включващ етап

на окисление на съответното съединение с Формула (II) с окислител до получаване на съединението с Формула (I) под формата на смес от диастереомери. За предпочитане окислителят е серен триоксид-пиридинов комплекс в диметилсулфоксид и триетиламин.

Позовавайки се на Схема 4, настоящето изобретение предоставя също така метод за синтез на деутерирани съединения с Формула (I). По-специално, когато се търси деутериран изомер, при синтеза след етапа на окисление се включва допълнителен етап на деутериране на протонирания изомер с деутериращ реагент до получаване на деутерираното съединение с Формула (I) под формата на смес от диастереомери. За предпочитане деутериращият реагент е  $CD_3OD:D_2O$  (10:1) в триетиламин.

Методът включва допълнително етап на разделяне на диастереомерите с Формула (I) по методи за разделяне, за предпочитане посредством течна хроматография под високо налягане (HPLC).

Позовавайки се на Схема 6, настоящето изобретение предоставя също така метод за синтез на кватернерни соли на 4-амино-азепан-3-оновите съединения с Формула (I).

#### Полезност на изобретението

Съединенията с Формула I са полезни като протеазни инхибитори, по-специално като инхибитори на цистеин и серин протеази, още по-специално като инхибитори на цистеин протеази, дори още по-специално като инхибитори на цистеин протеази от папаиновата суперфамилия и още по-специално като инхибитори на цистеин протеази от фамилията катепсини, най-точно като инхибитори на катепсин К. Настоящото изобретение също така предоставя полезни състави и формулировки на споменатите съединения, в това число фармацевтични състави и формулировки на споменатите съединения.

Настоящите съединения са полезни за лечение на болести, при които се намесват цистеин протеази, в това число инфекции от *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei* и *Crithidia fusiculata*; както и на шистосомиаза, малария, туморни метастази, метакроматична левкодистрофия, мускулна дистрофия, амитрофия; и по-специално болести, при които се намесва катепсин К, най-точно болести с крайна костна и хрущялна загуба, включващи остеопороза, болест на венците в това число гингивит и периодонтит, артрит, по-специално остеоартрит и ревматоиден артрит, болест на Paget; хиперкалцимия вследствие злокачествено заболяване и метаболитна костна болест.

Метастазните неопластични клетки също така обикновено експресират високи нива на протеолитични ензими, които разграждат заобикалящия матрикс и някои тумори и метастазни неоплазии могат да бъдат ефективно лекувани със съединенията от това изобретение.

Настоящото изобретение предоставя също така методи за лечение на болести, причинени от патологични нива на протеази, по-специално цистеин и серин протеази, още по-специално цистеин протеази, дори още по-специално цистеин протеази от папаиновата суперфамилия и още по-специално цистеин протеази от фамилията катепсини, които методи включват прилагане на животно, по-специално бозайник и най-точно на човек, нуждаещ се от това, на съединение от настоящето изобретение. Настоящото изобретение по-точно предоставя методи на лечение на болести, причинени от патологични нива на катепсин К, които методи включват прилагане на животно, по-специално бозайник и най-точно на човек, нуждаещ се от това на инхибитор на катепсин К, включващ съединение от настоящето изобретение. Настоящото изобретение по-специално дава методи за лечение на болести, при които се намесват цистеин протеази, в това число инфекции от *pneumocystis*

carinii, trypsanoma cruzi, trypsanoma brucei и Crithidia fusiculata; както и на шистосомиаза, малария, туморни метастази, метахроматични левкодистрофия, мускулна дистрофия, амитрофия; и по-специално болести, при които се намесва катепсин К, най-точно болести с крайна костна и хрущялна загуба, включващи остеопороза, болест на венците в това число гингивит и периодонтит, артрит, по-специално остеоартрит и ревматоиден артрит, болест на Paget; хиперкалцимия вследствие злокачествено заболяване и метаболитна костна болест.

Това изобретение предоставя допълнително метод за лечение на остеопороза или инхибиране на костна загуба, който включва вътрешно прилагане на пациент на ефективно количество от съединение с Формула I, самостоятелно или в комбинация с други инхибитори на костната резорбция, като бисфосфонати (например алендронат), хормонална заместваща терапия, антиестрогени или калцитонин. Освен това може да бъде използвано лечение със съединение от това изобретение и анаболно средство, като костен морфогенен протеин, ипрофлавон за превенция на костна загуба или за повишение на костната маса.

За акутна терапия се предпочита парентерално прилагане на съединение с Формула I. Най-ефективно е интравенозно вливане на съединението в 5% разтвор на декстроза във вода или нормален физиологичен разтвор или сходна формулировка с подходящи ексципиенти, въпреки че полезно е и еднократно мускулно инжектиране. Типичната парентералната доза ще бъде от около 0.01 до около 100 mg/kg; за предпочитане между 0.1 и 20 mg/kg, по начин, по който се поддържа концентрацията на лекарството в плазмата при стойност, ефективна да инхибира катепсин К. Съединенията се прилагат един до четири пъти дневно в количество, което да даде обща дневна доза от около 0.4 до около 400 mg/kg на ден. Точното количество от съединение от изобретението, което е терапевтично

ефективно и пътя, по-който такова съединение се въвежда най-добре, се определят лесно от специалист с ординерна практика чрез сравняване на нивата на реагента в кръвта с концентрацията, необходима за да се получи терапевтичен ефект.

Съединенията от това изобретение могат също така да бъдат прилагани на пациента орално по такъв начин, че концентрацията на лекарство да е достатъчна да инхибира костната резорбция или да постигне всяко друго терапевтично показание, описано тук. Обикновено фармацевтичният състав, съдържащ съединението, се прилага в орална доза между около 0.1 и около 50 mg/kg по начин, съобразен със състоянието на пациента. За предпочитане оралната доза е от около 0.5 до около 20 mg/kg.

Не се очакват неприемливи токсикологични ефекти при прилагане на съединенията от настоящето изобретение в съответствие с изобретението.

#### Биологични анализи

Съединенията от това изобретение могат да бъдат изпитани по един от няколкото биологични анализи за определяне на концентрацията на съединение, необходима да даде фармакологичен ефект.

#### Определяне на протеолитичната каталитична активност на Катепсин К

Всичките анализи на катепсин К са проведени с човешки рекомбинантен ензим. Стандартните условия на анализа за определяне на кинетичните константи използват флуорогенен пептиден субстрат, обикновено Cbz-Phe-Arg-AMC и са определени в 100 mM Na ацетат при pH 5.5, съдържащ 20 mM цистеин и 5 mM EDTA. При анализа са приготвени изходни субстратни разтвори с концентрации 10 или 20 mM в диметилсулфоксид с крайна концентрация на субстрат 20  $\mu$ M. Всичките анализирани проби са с

10% съдържание на диметилсулфоксид. Независими експерименти установиха, че това количество диметилсулфоксид не оказва влияние върху ензимната активност или върху кинетичните константи. Всичките анализи са проведени при стайна температура. Флуоресценцията на веществото (възбуждане при 360 nM; емисия при 460 nM) е проследявана с четящо устройство за плаки Perceptive Biosystems Cytofluor II. Кривите на развитието на продукта са получени за 20 до 30 минути, следвайки образуването на АМС продукта.

#### Изследване на инхибирането

Потенциалните инхибитори са оценени като се използва метода с крива на развитие. Анализите са извършени в присъствието на различни концентрации от изпитваното съединение. Реакциите са инициирани чрез прибавяне на ензим към буферирани разтвори на инхибитор и субстрат. Анализът на данните е извършен съгласно един от двата метода в зависимост от появата на криви на развитие в присъствието на инхибитори. За тези съединения, чиито криви на развитие са линейни, привидните константи на инхибиране ( $K_{i,app}$ ) се изчисляват съгласно уравнение 1 (Brandt et al., Biochemistry, 1989, 28, 140):

$$v = V_m A / [K_\alpha (1 + I/K_{i,app}) + A] \quad (1)$$

където  $v$  е скоростта на реакцията с максимална скорост  $V_m$ ,  $A$  е концентрацията на субстрата при константа на Michaelis  $K_\alpha$  и  $I$  е концентрацията на инхибитора.

За тези съединения, чиито криви на развитие показват низходяща характеристика на инхибирането в зависимост от времето, са анализирани данните от отделните групи данни, като е получено  $k_{obs}$ , съгласно уравнение 2:

$$[AMC] = v_{ss}t + (v_0 - v_{ss})[1 - \exp(-k_{obs}t)]/k_{obs} \quad (2)$$

където  $[AMC]$  е концентрацията на продукта, получена за време  $t$ ,  $v_0$  е началната скорост на реакцията и  $v_{ss}$  е крайната скорост в устойчиво състояние. След това са анализирани стойностите за  $k_{obs}$  като линейна функция от концентрацията на инхибитора за получаване на привидната скоростна константа от втори порядък ( $k_{obs}/\text{концентрация на инхибитора}$  или  $k_{obs}/[I]$ ), описваща зависещото от времето инхибиране. Цялостното обсъждане на тази кинетична обработка е напълно описано (Morrison et al., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 1988, 61, 201).

#### Анализ на резорбция на човешки остеокласти

Аликвоти от клетъчни суспензии, получени от остеокластома, са извадени от мястото, където са съхранявани под течен азот и са затоплени бързо при 37°C и измити еднократно в среда RPMI-1640 с центрофугиране (1000 оборота/минута, 5 минути при 4°C). Средата е аспирирана и заменена с мише анти-HLA-DR антитяло, разрежено 1:3 в среда RPMI-1640 и е инкубирана в продължение на 30 минути върху лед. Клетъчната суспензия е разбърквана периодично.

Клетките са промити двукратно със студена среда RPMI-1640 с центрофугиране (1000 оборота/минута, 5 минути при 4°C) и след това са прехвърлени в стерилна центрофужна епруветка с вместимост 15 mL. Броят на моноклеарните клетки е преброен в подобрената броячна камера на Neubauer.

Достатъчно количество магнитни перли (5 на моноклеарна клетка), покрити с кози анти миши IgG, са изнесени от бутилката, в която са съхранявани, и поставени в 5 mL прясна среда (по този начин се отмива токсичния азиден консервант). Средата е отстранена чрез освобождаване на перлите върху магнит и е заместена с прясна среда.

Перлите са смесени с клетките и суспензията е инкубирана в продължение на 30 минути върху лед. Суспензията е разбърквана

периодично. Перлите, покрити с клетки, са освободени върху магнит, а оставащите клетки (богатата на остеокласти фракция) е отдекантирана в стерилна центрофужна епруветка с вместимост 50 mL. Към покритите с клетки перли е добавена прясна среда за изместване на всякакви захванати остеокласти. Този процес на промиване е повторен 10 пъти. Покритите клетки са изхвърлени.

Остеокластите са преброени в броячна камера, като за зареждане на камерата с пробата е използвана пластмасова пастъорова пипета с голям отвор за еднократна употреба. Клетките са пелетизирани чрез центрофугиране и плътността на остеокластите е доведена до  $1.5 \times 10^4/\text{mL}$  в среда EMEM, допълнена с 10% зародишен говежди серум и 1.7 g/L натриев бикарбонат. Аликвоти от 3 mL от клетъчната суспензия (на третиране) са отдекантирани в 15 mL центрофужни епруветки. Тези клетки са пелетизирани чрез центрофугиране. Във всяка епруветка са добавени 3 mL от подходящата обработка (разредена до 50  $\mu\text{M}$  в средата EMEM). Също така са включени подходящи контроли от носители, положителна контрола (87MEM1, разредена до 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) и изотипна контрола (IgG2a, разредена до 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Епруветките са инкубирани при 37°C в продължение на 30 минути.

Аликвоти по 0.5 mL от клетките са посяти върху стерилни дентинови срезове в 48-ямкова плака и инкубирани при 37°C в продължение на 2 часа. Всяко обработване е скринирано четирикратно. Срезове са промити в подменян шест пъти топъл PBS (10 mL/ямка в 6-ямкова плоча) и след това са поставени в прясна обработка или контрола и инкубирани при 37°C в продължение на 48 часа. След това срезове са промити във буфериран с фосфат физиологичен разтвор и са фиксирани в 2% глутаралдехид (в 0.2M натриев какодилат) за 5 минути, след което са промити във вода и са инкубирани в буфер в продължение на 5 минути при 37°C. След това срезове са промити в студена вода и

инкубирани в студен ацетатен буфер/траен червен гранат в продължение на 5 минути при 4°C. Излишният буфер е аспириран и срезове са изсушени на въздуха след промиване във вода.

TRAP положителните остеокласти са изброени посредством микроскопия с ярко поле и след това са отстранени от повърхността на дентина чрез ултразвукова обработка. Обемите на ямките са определени с използване на конфокален микроскоп Nikon/Lasertec ILM21W.

### Общо

Ядреномагнитните резонансни спектри са записани при 250 или при 400 MHz с използване съответно на Bruker AM 250 или Bruker AC 400 спектрометър.  $\text{CDCl}_3$  е деутерохлороформ,  $\text{DMSO-d}_6$  е хексадеутеродиметилсулфоксид и  $\text{CD}_3\text{OD}$  е тетрадеутерометанол. Химичните измествания са дадени в милионни части (d) спрямо вътрешния стандарт тетраметилсилан. Съкращенията при данните от NMR са следните: s = синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, m=мултиплет, dd=дублет от дублети, dt=дублет от триплети, app=привиден, br=широк. J означава NMR константата на свързване, измерена в Hz. Постоянно вълновите инфрачервени (IR) спектри са записани на инфрачервен спектрометър Perkin-Elmer 683, а инфрачервените спектри с Fourier трансформация (FTIR) са записани на инфрачервен спектрометър Nicolet Impact 400 D. IR и FTIR спектри са записани в трансмисионен режим и положението на ивиците е дадено в обратновълнови числа ( $\text{cm}^{-1}$ ). Масспектрите са снети или на VG 70 FE, PE Sux API III или на VG ZAB HF инструмент с използване на йонизация чрез бомбардиране с бързи атоми (FAB) или чрез електроразпръскване (ES). Елементният анализ е получен от Perkin-Elmer 240C елементен анализатор. Температурите на топене са взети от апарат за точка на топене на

Thomas-Hoover и не са коригирани. Всичките температури са дадени в градуси Целзий.

За тънкослойната хроматография е използван силикагел Analtech GF и E. Бързата и гравитационната хроматография са проведени върху силикагел E. Merck Kieselgel 60 (230-400 меша).

Някои от материалите (където е посочено) са закупени от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, N.J. и Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky.

### Примери за изпълнение на изобретението

В следващите примери за синтез температурата е в градуси (°C). Ако не е посочено друго, всичките изходни вещества са получени от търговски източници. Счита се, че без допълнителна доработка специалистът в тази област, използвайки предхождащото описание може да използва в пълна степен настоящето изобретение. Примерите са дадени за поясняване на изобретението, но не и да ограничат обхвата му. Направено е позоваване на претенциите за това, което е заявено от изобретателите.

#### Пример 1

Получаване на {(S)-1-[1-((S)-2-бензилоксикарбониламино-4-метилпентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]}карбамова киселина, бензилестер

а.) Алил-пент-4-енил-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към суспензия от NaN (3.05 g, 76.33 mmol от 60% NaN в масло; промита с хексани) в диметилформаид (30 mL) на капки се прибавя *трет*-бутилов N-алилкарбамот (6.0 g, 38.2 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на приблизително 10 минути и тогава се прибавя на капки 5-бромо-1-пентен (6.78 mL, 57.24 mmol). Реакционната смес се загрява до 40°C в продължение на около 2 часа и тогава реакционната смес се разделя между етилацетат и вода. Органичният слой се измива с

вода (2 x) и с луга, изсушава се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира, давайки 10 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на масло: MS(EI) 226 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) 2,3,4,7-Тетрахидро-азепин-1-карбоксилна киселина *трет-*бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 1a (4.5 g) в бензен се прибавя 2,6-диизопропилфенилимидонеофилиден молибден бис(*t*-бутоксид) (600 mg). Реакционната смес се загрява до кипене в продължение на 1.5 часа и тогава реакционната смес се концентрира във вакуум. Хроматографията (50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :хексани) на остатъка дава 3.92 g от продукта:

c.) 8-Окса-3-аза-бицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилна киселина *трет-*бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 1b (3.0 g, 15.2 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавя *m*-CPBA (7.8 g, 45.6 mmol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура и след това се разделя между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и наситен разтвор на  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Органичният слой се измива с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и луга, изсушава се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира, давайки 3.11 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на масло: MS(EI) 214 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d.) 4-Азидо-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина *трет-*бутилестер

Към разтвор на епоксида от Пример 1c (3.92 g, 20 mmol) в метанол:вода (180 mL от разтвор в 8:1) се прибавя  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.18 g, 60 mmol) и натриев азид (3.9 g, 60 mmol). Реакционната смес се загрява до 40°C докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходния епоксид. Основната част от разтворителя се отстранява във вакуум и оставащият разтвор се разрежда с етилацетат и се

измива с вода и с луга, изсушава се ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография (40% етилацетат:хексани) на остатъка дава 3.43 g от съединението, посочено в заглавието.

e.) 4-Амино-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на азидоалкохола от Пример 1d (3.4 g) и 10% Pd/C (каталитично количество) в етилацетат:метанол (2:1 разтвор) се поставя балон с водород. Реакционната смес се разбърква докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува за отстраняване на катализатора и филтратът се концентрира във вакуум. Колонната хроматография на остатъка (25% метанол:дихлорометан) дава 2.57 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 231 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

f.) 4-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на аминокалкохола от Пример 1e (160 mg, 0.70 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят EDC (134 mg), HOBT (94 mg) и Cbz-левцин (185 mg). Реакционната смес се държи при стайна температура докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се измива с 1N HCl, наситен разтвор на  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , вода и луга, изсушава се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (3% метанол:дихлорометан) дава 200 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 478 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 500 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

g.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 1f (200 mg, 0.42 mmol) в метанол (5 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (5 mL).

Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на около 2 часа и след това разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получават 168 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 378 (M+H<sup>+</sup>).

h.) {(S)-1-[4-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбонил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина, бензилестер

Към разтвор на аминната сол от Пример 1g (168 mg, 0.42 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят EDC (81 mg), HOBT (57 mg), триетиламин (0.09 mL) и Cbz-левцин (111 mg). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ. Обработката, последвана от колонната хроматография (5% CH<sub>3</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дава 159 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 625 (M+H<sup>+</sup>).

i.) {(S)-1-[4-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбонил]-3-метил-бутил}карбамова киселина, бензилестер

Към разтвор на алкохола от Пример 1h (130 mg, 0.21 mmol) в диметилсулфоксид се прибавя TEA (0.17 mL) и пиридин-сернотриоксиден комплекс (97 mg, 0.62 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на около 2 часа и след това се разделя между етилацетат и вода. Органичният слой се измива с луга, изсушава се (MgSO<sub>4</sub>), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (5% CH<sub>3</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дава 100 mg от съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 12H), 1.5-2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 5H), 7.3 (m, 10H); MS (EI) 623(M+H<sup>+</sup>), 645 (M+Na<sup>+</sup>). Разделянето на диастереомерите посредством HPLC

дава диастереомер 1: MS (EI) 623 ( $M+H^+$ ), 645 ( $M+Na^+$ ) и диастереомер 2: MS (ES) 623 ( $M+H^+$ ), 645 ( $M+Na^+$ ).

### Пример 2

Получаване на нафтилен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) Алил-пент-4-енил-карбамова киселина, бензилестер

Към суспензия от NaH (1.83 g, 76.33 mmol от 90% NaH) в диметилформаид на капки се прибавя бензилалил-карбамова киселина, бензилестер (7.3 g, 38.2 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на приблизително 10 минути и след това се прибавя на капки 5-бромо-1-пентен (6.78 mL, 57.24 mmol). Реакционната смес се загрява до 40°C в продължение на около 4 часа и след това се разделя между дихлорометан и вода. Органичният слой се измива с вода (2 x) и с луга, изсушава се ( $MgSO_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (10% етилацетат:хексани) дава 10.3 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на масло: MS(EI) 260 ( $M+H^+$ ).

б.) 2,3,4,7-Тетрахидро-азепин-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2а (50 g) в дихлорометан се прибавя бис(трициклохексилфосфин)бензилидин-рутений(IV) дихлорид (5.0 g). Реакционната смес се загрява при кипене до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Реакционната смес се концентрира във вакуум. Колонната хроматография на остатъка (50% дихлорометан:хексани) дава 35 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 232 ( $M+H^+$ ).

с.) 8-Окса-3-аза-бицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилна киселина, бензилестер

Като се следва общия метод от Пример 1с с това изключение, че се използва съединението от Пример 2б, се получава

съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 248 (M+H<sup>+</sup>), 270 (M+Na<sup>+</sup>).

d.) 4-Азидо-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на епоксида от Пример 2c (2.0 g, 8.1 mmol) в метанол:вода (8:1 разтвор) се прибавя NH<sub>4</sub>Cl (1.29 g, 24.3 mmol) и натриев азид (1.58 g, 24.30 mmol). Реакционната смес се загрява при 40°C, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходния епоксид. Основната част от разтворителя се отстранява във вакуум и оставащият разтвор се разделя между етилацетат и буфер с рН 4. Органичният слой се измива с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, вода и луга и се изсушава (MgSO<sub>4</sub>), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография (20% етилацетат:хексани) на остатъка дава 1.3 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 291 (M+H<sup>+</sup>) плюс 0.14 g транс-4-хидрокси-3-азидо-хексахидро-1H-азепин

e.) 4-Амино-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на азидоалкохола от Пример 2d (1.1 g, 3.79 mmol) в метанол се прибавят триетиламин (1.5 mL, 11.37 mmol) и 1,3-пропандитиол (1.1 mL, 11.37 mL). Реакционната смес се разбърква, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество и след това реакционната смес се концентрира във вакуум. Колонната хроматография на остатъка (20% метанол: дихлорометан) дава 0.72 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 265 (M+H<sup>+</sup>).

f.) 4-((S)-2-*трет*-Бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на аминоксидоалкохола от Пример 2e (720 mg, 2.72 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят EDC (521 mg), HOBT (368 mg) и N-Вослевцин (630 mg). Реакционната смес се държи при стайна температура, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на

изходното вещество. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се измива с 1N HCl, наситен разтвор на  $K_2CO_3$ , вода и луга, изсушава се ( $MgSO_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (3% метанол:дихлорометан) дава 1.0 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 478 ( $M+H^+$ ).

g.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2f (1.0 g) и 10% Pd/C (каталитично количество) в етилацетат:метанол (2:1 разтвор) се поставя балон с водород. Реакционната смес се разбърква, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува за отстраняване на катализатора и филтратът се концентрира във вакуум, при което се получават 0.82 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 344 ( $M+H^+$ ).

h.) [(S)-1-(1-Бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2g (0.69 g, 2.01 mmol) в  $CH_2Cl_2$  се прибавя бензалдехид (0.32 mL, 3.01 mmol), последван от натриев триацетоксиборохидрид (0.85 g, 4.02 mmol). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ и след това към реакционната смес се прибавят няколко капки вода за разрушаване на излишъка от натриев триацетоксиборохидрид. Сместа се разрежда с етилацетат, измива се с наситен разтвор на  $NaHCO_3$ , вода и луга, изсушава се ( $Na_2SO_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (5% метанол:дихлорометан) дава 800 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 434 ( $M+H^+$ ).

i.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина (1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-ил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 2h (800 mg) в метанол (15 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (15 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и след това се концентрира във вакуум, давайки 800 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 334 (M+H<sup>+</sup>).

j.) Нафтилен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидроксиазепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Към разтвор на аминната сол от Пример 2i (200 mg, 0.49 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят триетиламин (0.17 mL, 1.22 mmol), EDC (103.5 mg, 0.54 mmol), HOBT (73 mg, 0.54 mmol) и 2-нафтоена киселина (93 mg, 0.54 mmol). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се измива с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, вода и луга, изсушава се (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (5% метанол:дихлорометан) дава 0.14 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 488 (M+H<sup>+</sup>).

k.) Нафтилен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксоазепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че съединението от Пример 1i се замества с това от Пример 2j, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 12H); MS(EI): 486 (M+H<sup>+</sup>, 100%). Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS (EI) 486.3 (M+H<sup>+</sup>) и диастереомер 2: MS (ES) 486.3 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 3

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 2j с това изключение, че 2-нафтоената киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 482 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 3а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.5 (q, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 6H); MS(EI): 480 (M+H<sup>+</sup>, 100%). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC. Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1: MS (EI) 480.3 (M+H<sup>+</sup>), 959.6 2M+H<sup>+</sup>) и диастереомер 2: MS (EI) 480.3 (M+H<sup>+</sup>), 959.6 2M+H<sup>+</sup>).

### Пример 4

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 2j с това изключение, че 2-нафтоена киселина се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 478 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 4a, се получава съединението, посочено в заглавието: 476 MS(EI): 492 (M+H<sup>+</sup>, 100%). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC. Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1: MS (EI) 476.4 (M+H<sup>+</sup>), 951.6 (M+H<sup>+</sup>) и диастереомер 2: MS (EI) 476.4 (M+H<sup>+</sup>), 951.6 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 5

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

a.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 2j с това изключение, че 2-нафтоена киселина се замества с бензотиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 494 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 5a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 10H): MS(EI): 492 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC. Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1: MS (EI) 492.4 (M+H<sup>+</sup>), 983.7 2M+H<sup>+</sup>) и диастереомер 2: MS (EI) 492.4 (M+H<sup>+</sup>), 983.7 2M+H<sup>+</sup>).

### Пример 6

Получаване на Нафтилен-2-сулфонил [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

а.) Нафтилен-2-сулфонил [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Към разтвор на аминната сол от Пример 2i (200 mg, 0.49 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят триетиламин (0.24 mL, 1.72 mmol) и 2-нафталенсулфонилхлорид (122 mg, 0.54 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Реакционната смес се дообработва, изсушава се ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (10% метанол: дихлорометан) дава 52 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 524 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Нафтилен-2-сулфонил [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 6a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.0(dd, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 12H): MS(EI): 522 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 7

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) Хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 2j с това изключение, че 2-нафтоена киселина се замества с 2-хинолинкарбоксилна

киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 489 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 7а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 11H); MS(EI): 487 (M+H<sup>+</sup>, 100%). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC. Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1: MS (EI) 492.4 (M+H<sup>+</sup>), 983.7 2M+H<sup>+</sup>) и диастереомер 2: MS (EI) 492.4 (M+H<sup>+</sup>), 983.7 2M+H<sup>+</sup>).

### Пример 8

Получаване на 3,4-дихлоробензоена киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) 3,4-Дихлоробензоена киселина [(S)-1-(1-бензил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 2j с това изключение, че 2-нафтоена киселина се замества с 3,4-дихлоробензоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 506 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 3,4-Дихлоробензоена киселина [(S)-1-(1-бензил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва общия метод от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 8а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 8H); MS(EI): 504 (M<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 9

Получаване на 4-{(S)-метил-2-[(хинолин-2-карбонил)-амино]пентаноиламино}-3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]азепан

а.) 4-((S)-2-*tert*-Бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан

Към разтвор на съединението от Пример 2g (0.5 g, 1.46 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят EDC (307 mg, 1.60 mmol), HOBT (216 mg, 1.60 mmol) и 3-(2-пиридил)фенилоцетна киселина (341 mg, 1.60 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (2% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 539 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 4-((S)-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан

Към разтвор на съединението от Пример 9a (1.3 g), разтворено в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ и след това се концентрира във вакуум, давайки 1.1 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 439 (M+H<sup>+</sup>).

с.) 4-{(S)-Метил-2-[(хинолин-2-карбонил)-амино]пентаноиламино}-3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]азепан

Като се следва процедурата от Пример 7a с това изключение, че се използва съединението от Пример 9b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 594 (M+H<sup>+</sup>).

д.) 4-{(S)-Метил-2-[(хинолин-2-карбонил)-амино]пентаноиламино}-3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 9c, се получава

съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H), 3.8 (m, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 3H), 5.4 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 14H); MS(EI): 592 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 10

Получаване на 1-((S)-2-бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-4-((S)-4-метил-2-[(2-хинолин-2-карбонил)-амино]-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

a.) 1-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-4-((S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2h с това изключение, че бензалдехидът се замества с Cbz-левцинал, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 577 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-1-((S)-2-*трет*-бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 10a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 477 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c.) 1-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-4-((S)-4-метил-2-[(2-хинолин-2-карбонил)-амино]-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 7a с това изключение, че се използва съединението от Пример 10b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 632 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d.) 1-((S)-2-Бензилоксикарбониламино-4-метил-пентил)-4-((S)-4-метил-2-[(2-хинолин-2-карбонил)-амино]-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 10c, се получава

съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 12H), 1.5-2.1 (m, 10H), 2.2 (m, 4H), 2.9 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 3H), 7.2 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.5 (m, 1H);  $\text{MS(EI)}$ : 630 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 11

Получаване на 1-бензоил-4-((S)-2-(бензо[1,3]диоксол-карбониламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

a.) 1-Бензоил-4-((S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 9a с това изключение, че 3-(2-пиридил)фенилоцетна киселина се замества с бензоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието:  $\text{MS(EI)}$  448( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-1-бензоил-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 11a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $\text{MS(EI)}$  348 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c.) 1-Бензоил-4-((S)-2-(бензо[1,3]диоксол-карбониламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2j с това изключение, че съединението от Пример 2j се замества с това от Пример 11b и 2-нафтоената киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието:  $\text{MS(EI)}$  496 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d.) 1-Бензоил-4-((S)-2-(бензо[1,3]диоксол-карбониламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 11c, се получава

съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 7.2-8.4 (m, 8H); MS(EI): 494 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 70%).

### Пример 12

Получаване на 1-бензоил-4-((S)-2-(4-флуоро-бензоиламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

а.) 1-Бензоил-4-((S)-2-(4-флуоро-бензоиламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 11с с това изключение, че пиперонилова киселина се замества с 4-флуоробензоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 470 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) 1-Бензоил-4-((S)-2-(4-флуоро-бензоиламино)-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 12а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (dd, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 9H); MS(EI): 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 10%).

### Пример 13

Получаване на 3-оксо-4-((S)-4-метил-2-([5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино)-пентаноиламино)-1-(4-метил-пентаноил)-азепан

а.) 4-((S)-2-*трет*-Бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-1-(4-метил-пентаноил)-азепан

Като се следва процедурата от Пример 9а с това изключение, че 3-(2-пиридил)фенилоцетна киселина се замества с изокапронова

киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 442 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-1-(4-метил-пентаноил)-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 13a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 342 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 3-Хидрокси-4-((S)-4-метил-2-{[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино}-пентаноиламино)-1-(4-метил-пентаноил)-азепан

Към разтвор на съединението от Пример 13b (200 mg, 0.53 mmol) в дихлорометан се прибавят EDC (111 mg, 0.58 mmol), HOBT (78 mg, 0.58 mmol), TEA (0.11 mL, 0.79 mmol) и 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина. Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията според TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дават 160 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 615 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 3-Оксо-4-((S)-4-метил-2-{[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино}-пентаноиламино)-1-(4-метил-пентаноил)-азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 13d, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 12H), 1.5-2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.1 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 4H): MS(EI): 613 (M+H<sup>+</sup>, 100%). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC. Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 14

Получаване на 3-оксо-4-((S)-4-метил-2-{{5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил}амино}-пентаноиламино)-1-бензенсулфонил-азепан

a.) 1-Бензенсулфонил-4-((S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан

Към разтвор на амина от Пример 2g (0.5 g, 1.46 mmol) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.4 mL, 2.92 mmol), последван от бензенсулфонилхлорид (0.28 mL, 2.18 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (10% метанол: дихлорометан) дават 450 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 484 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 4-((S)-2-Амино-метил-пентаноиламино)-1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 14a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 384 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 3-Хидрокси-4-((S)-4-метил-2-{{5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил}амино}-пентаноиламино)-1-бензенсулфонил-азепан

Като се следва процедурата от Пример 13c с това изключение, че се използва съединението от Пример 14b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 657 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 3-Оксо-4-((S)-4-метил-2-{{5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил}амино}-пентаноиламино)-1-бензенсулфонил-азепан

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 14c, се получава

съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H); MS(EI): 655 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Анализът на диастереомерната смес посредством аналитична HPLC (40:60 до 45:55  $\text{CH}_3\text{CN}$ :20 mm  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (буфер pH 7) 60 минути градиент 1 mL/минута; колона inertsil ODS-3 4.6 x 250 mm; UV детекция при 215 nm) показва два пика ( $R_t=44.6$  минути и 45.9 минути). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC (40:60 до 50:50  $\text{CH}_3\text{CN}$ : mm  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (буфер pH 7) градиент, 12 mL/минута, 60 минути; inertsil ODS-3 колона 250 x 20 mm; UV детекция при 215 nm). Лиофилизирането на елуентите дава диастереомер 1 (аналитична  $R_t=44.6$  минути) и диастереомер 2: (аналитична  $R_t=45.9$  минути).

### Пример 15

Получаване на 4-((S)-4-метил-2-{{5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил}амино}-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина фениламид

а.) [(S)-1-(3-Хидрокси-1-фенилкарбамоил-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на амина от Пример 2g (0.5 g, 1.46 mmol) в дихлорометан (20 mL) се прибавя фенилизоцианат (0.24 mL, 2.18 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дават 578 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 463 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) 4-((S)-2-Амино-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина фениламид

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 15a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 363 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 3-Хидрокси-4-((S)-4-метил-2-{[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино}-пентаноиламино)-азепан-1-карбоксилна киселина фениламид

Като се следва процедурата от Пример 13c с това изключение, че се използва съединението от Пример 15b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 636 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 4-((S)-4-Метил-2-{[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]амино}-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина фениламид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 15c, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 9H): MS(EI): 634 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Анализът на диастереомерната смес посредством аналитична HPLC (40:60 CH<sub>3</sub>CN:20 mM KHPO<sub>4</sub> (pH 7 буфер) изократно, 1 mL/минута; колона inertsil ODS-3 4.6 x 250 mm; UV детекция при 215 nM) показва два пика (R<sub>t</sub>=27.3 минути и 30.1 минути). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC (40:60 до 50:50 CH<sub>3</sub>CN: 20 mM KHPO<sub>4</sub> (pH 7 буфер) градиент, 12 mL/минута, 60 минути; колона inertsil ODS-3 250 x 20 mm; UV детекция при 215 nM). Лиофилизирането и обезсолването на елуентите чрез екстракция с NaHCO<sub>3</sub>:етилацетат дава диастереомер

1 (аналитична  $R_t=27.3$  минути) и диастереомер 2: (аналитична  $R_t=30.1$  минути).

### Пример 16

Получаване на ~~5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид~~

а.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 13с с това изключение, че се използва съединението от Пример 9b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 712 ( $M+H^+$ ).

б.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 16с, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.9 (m, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 13H), 8.5 (m, 1H); MS(EI): 710 ( $M+H^+$ , 100%).

Анализът на диастереомерната смес посредством аналитична HPLC (40:60  $CH_3CN$ :20 mM  $KH_2PO_4$  (pH 7 буфер) изократно, 1 mL/минута; колона inertsil ODS-3 4.6 x 250 mm; UV детекция при 215 nM) показва два пика ( $R_t=33.9$  минути и 37.9 минути). Диастереомерите се разделят посредством препаративна HPLC (40:60 до 45:55  $CH_3CN$ : 20 mM  $KH_2PO_4$  (pH 7 буфер) градиент, 12 mL/минута, 60 минути; колона inertsil ODS-3 250 x 20 mm; UV

детекция при 215 nM). Лиофилизирането и обезсолването на елуентите чрез екстракция с NaHCO<sub>3</sub>:етилацетат дава диастереомер 1: MS(EI) 710.3 (M+H<sup>+</sup>) (аналитична R<sub>t</sub>=33.9 минути) и диастереомер 2: MS(EI) 710.3 (M+H<sup>+</sup>) (аналитична R<sub>t</sub>=37.9 минути).

### Пример 17

Получаване на 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(бензоил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 13с с това изключение, че се използва съединението от Пример 11b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 621 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 17а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 5H), 4.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 11H): MS(EI): 619 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Анализът на диастереомерната смес посредством аналитична HPLC (40:60 до 55:45 CH<sub>3</sub>CN:20 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7 буфер) 30 минути градиент, 1 mL/минута; колона inertsil ODS-3 4.6 x 250 mm; UV детекция при 215 nM) показва два пика (R<sub>t</sub>=минути 13.5 и 17.6 минути). Диастереомерите се разделят посредством препаративна

HPLC (40:60 до 45:55 CH<sub>3</sub>CN: mM KНPO<sub>4</sub> (pH 7 буфер) 60 минути градиент, 15 mL/минута, 60 минути; колона inertsil ODS-3 250 x 20 mm; UV детекция при 215 nM). Лиофилизирането и обезсолването на елуентите чрез екстракция с NaHCO<sub>3</sub>:етилацетат дава диастереомер 1 (аналитична R<sub>t</sub>=13.5 минути) и диастереомер 2: (аналитична R<sub>t</sub>=17.6 минути).

### Пример 18

Получаване на 5-(2-пиролидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) 5-(2-Пиролидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 14с с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(2-пиролидин-1-ил-етилокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 641 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 18а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 9H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 11H): MS(EI): 639 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 19

Получаване на 5-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-

карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) 5-(2-Пиперидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 14с с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(2-пиперидин-1-ил-етилокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 655 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(2-Пиперидин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 18а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 11H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 11H): MS(EI): 653 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 20

Получаване на 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

а.) 5-(2-Морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина метокси метиламид

Към разтвор на 3-(2-пиридил)фенилоцетна киселина (1 g) в дихлорометан се прибавят N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (0.92 g), триетиламин (1.3 mL), HOBT (0.96 g) и EDC (1.1 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (40% етилацетат:

хексани) дават 1.1 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 257 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 5-(2-Морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбалдехид

Към разтвор на 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина метоксиметиламид (0.2 g) от Пример 20a в тетраhydroфуран се прибавя литиевоалуминиев хидрид (2.0 mL от 1 M разтвор в тетраhydroфуран). Реакционната смес се разбърква до пълно изчерпване на изходното вещество. Обработването дава 160 mg от съединението, посочено в заглавието.

c.) ((S)-{3-Хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил]-азепан-4-илкарбамоил}-3-метил-бутил)-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Като се следва общия метод от Пример 2g с това изключение, че бензалдехидът се замества с 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 525 (M+H<sup>+</sup>).

d.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил]азепан-4-ил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 2i с това изключение, че се използва съединението от Пример 20c, се получава съединението, посочено в заглавието.

e.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 13c с това изключение, че се използва съединението от Пример 20d, се получава съединението, посочено в заглавието.

f.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-окси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 20e, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 3H), 2.7 (m, 4H), 2.8 (m, 6H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.2 (m, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.4 (m, 13H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 696 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 80%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 696 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 696 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 21

Получаване на нафтален-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

а.) Нафтален-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 20f с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-нафтоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 579 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Нафтален-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 21b, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.8-7.2 (m, 6H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (m, 6H), 8.2 (m, 1H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 577 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

## Пример 22

Получаване на 1Н-индол-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

а.) ((S)-3-Метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 20f с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1Н-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 568 (M+H<sup>+</sup>).

б.) ((S)-3-Метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 22b, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.8-7.2 (m, 6H), 7.0-7.9 (m, 12H), 8.7 (m, 1H), 9.5 (m, 1H): MS(EI): 566 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 23

Получаване на 1Н-индол-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

а.) 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 2j с това изключение, че се използва съединението от Пример 14b и нафтоената киселина се замества с 1Н-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 527 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 23b, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.5 (dd, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 10H). 9.5 (b, 1H); MS(EI): 525 (M+H<sup>+</sup>, 10%).

#### Пример 24

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

a.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 23a с това изключение, че 1H-индол-2-карбоксилна киселина се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 528 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензенсулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 24b, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 10H).

#### Пример 25

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил]амид

a.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил]амид

Като се следва процедурата от Пример 20e с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 569 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 25b, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 14H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 567 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 656 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 656 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 26

Получаване на 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-фенетил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид

Като се следват процедурите от Примери 20c-f с това изключение, че 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбалдехида от Пример 20c се замества с фенилацеталдехид, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 2.7 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.5 (q, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 11H); MS(EI): 619 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 619

(M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 619 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 27

Получаване на нафтилен-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-фенетил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид

Като се следват процедурите от Примери 2h-k с това изключение, че бензалдехида от Пример 2h се замества с фенилацеталдехид, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.5 (q, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 7H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (m, 4H) 8.4 (m, 1H); MS(EI): 500 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 28

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Примери 14a-b с това изключение, че бензенсулфонилхлорида от Пример 14a се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 385 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид от Пример 28a (0.15 g) в дихлорометан се прибавят TEA (0.11 mL), HOBT (49 mg), EDC (69 mg) и бензофуран-2-карбоксилна киселина (58 mg). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:

етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 529 (M+H<sup>+</sup>).

с.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 28b, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 527 (M+H<sup>+</sup>, 40%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуирания се диастереомер; <sup>1</sup>H NMR: δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.7 (d, 1H); 4.0 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 527 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуирания се диастереомер; <sup>1</sup>H NMR: δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.7 (d, 1H); 4.0 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 527 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 29

Получаване на нафтилен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Нафтилен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 2-нафтоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 539 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Нафтилен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 29a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.9 (m, 6H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H); MS(EI): 537 (M+H<sup>+</sup>, 50%).

„Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 537 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 537 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 30

Получаване на ~~5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина~~ {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 13c с това изключение, че се използва съединението от Пример 28a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 658 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 29a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 6H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.4

(m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 656 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 656 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 656 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 31

Получаване на 4-((S)-4-метил-2-[[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]-амино]-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

а.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 1f (0.89 g) в етилацетат:метанол (30 mL от смес 2:1) се прибавя 10% Pd/C и балон с водороден газ. Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ и след това се филтрува и се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (0.57 g).

б.) 4-((S)-4-Метил-2-[[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]-амино]-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 13с с това изключение, че се използва съединението от Пример 31а, се получава съединението, посочено в заглавието.

с.) 4-((S)-4-Метил-2-[[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбонил]-амино]-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 31б, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5 (m, 9H), 1.7 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.5

(m, 1H). 3.8 (m, 4H), 4.1 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H); MS(EI): 615 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 32

Получаване на 4-((S)-4-метил-2-[[5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на съединението от Пример 31с в тетраhydroфуран (5 mL) се прибавя 1M HCl в етер (5 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 3.2 (dd, 3H), 3.7 (m, 6H), 4.0 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 6H); MS(EI): 515 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 33

Получаване на 4-метил-пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

а.) 3-Хидрокси-4-(4-метил-пентаноиламино)-азепан-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 1f с това изключение, че Cbz-левцин се замества с 4-метилпентанова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 329 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 4-Метил пентанова киселина (3-хидрокси-азепан-4-ил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 33а (200 mg) в метанол (5 mL) се прибавя 4M HCl диоксан (5 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (132 mg): MS(EI) 229 (M+H<sup>+</sup>).

с.) 4-Метил-пентанова киселина {3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 9а с това изключение, че се използва съединението от Пример 33b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 424 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 4-Метил-пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил-ацетил)]-азепан-4-ил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 33с, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 7H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 422 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 34

Получаване на ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-нафтилен-2-метилкарбамова киселина *трет*-бутилестер

a.) (S)-4-Метил-2-[нафтаген-2-илметил]-амино]-пентанова киселина метилестер

Към разтвор на левцинметилестер хидрохлорид (0.5 g) в дихлорометан се прибавят триетиламин (0.9 mL), 2-нафталдехид (0.43 g) и натриев триацетоксиборохидрид (0.87 g). Сместа се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% етилацетат:дихлорометан) дават 0.4 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 286 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил-нафтаген-2-илметил-амино)-4-метилпентанова киселина метилестер

Към разтвор на съединението от Пример 34а (0.35 g) в дихлорометан се прибавя ди-*трет*-бутилдикарбонат (0.29 g). След 2 часа при стайна температура се прибавя триетиламин и реакционната смес се загрява до кипене. След завършване на реакцията реакционната смес се концентрира и остатъкът се

пречиства посредством колонна хроматография (50% хексан: дихлорометан), при което се получават 0.17 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 386 (M+H<sup>+</sup>).

c.) (S)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил-нафтален-2-илметил-амино)-4-метил пентанова киселина

Към разтвор на съединението от Пример 34b (0.17 g) в тетраhydroфуран:метанол (15 mL от разтвор 2:1) се прибавя LiOH (0.019 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието.

d.) 4-[(S)-*трет*-Бутоксикарбонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2e (0.11 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.08 g), HOBT (0.06 g) и киселината от Пример 34c. След завършване на прибавянето реакционната смес се обработва и хроматографира (5% метанол:дихлорометан) до получаване на съединението, посочено в заглавието (0.18 g): MS(EI) 618 (M+H<sup>+</sup>).

e.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-нафтилен-2-илметил карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 34d (0.17 g) в етилацетат:метанол (20:10 mL) се прибавя 10% Pd/C. Прикрепва се балон с водород и реакционната смес се разбърква до пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува и се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (0.10 g): MS(EI) 484 (M+H<sup>+</sup>).

f.) ((S)-3-Метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-нафтилен-2-метил-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 9а с това изключение, че се използва съединението от Пример 34е, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 679 (M+H<sup>+</sup>).

g.) ((S)-3-Метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-нафтилен-2-метил-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 34f, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 16H), 2.7 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 16H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 677 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 35

Получаване на (S)-4-метил-2-[(нафтилен-2-илметил)-амино]-пентенова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 34g (20 mg) в тетраhydroфуран се прибавя 1M HCl в етер. Реакционната смес се разбърква до пълно изчерпване на изходното вещество и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (m, 5H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 16H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 577 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 36

Получаване на 4-[2-(2-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

a.) 4-[2-(2-{(S)-3-Метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 28а (0.15 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.07 g), HOBT (0.05 g), триетиламин (0.11 mL) и 4-[2-(2-карбокси-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер. Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (10% метанол:етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.10 g): MS(EI) 757 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 4-[2-(2-{{(S)-3-Метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 36а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 14H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 6H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 6H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 755 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 37

Получаване на 5-(2-пиперизин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}-амид

Съединението от Пример 36b (0.02 g) се разтваря в 4M HCl в диоксан. Реакционната смес се разбърква до пълно разтваряне и след това се концентрира, при което се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-1.7 (m, 7H), 2.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 5H), 4.1 (m, 3H), 4.7 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H): MS(EI): 655 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 38

Получаване на 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-

илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина  
{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-  
илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на съединението от Пример 28а (0.15 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.07 g), HOBT (0.05 g), триетиламин (0.11 mL) и 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран карбоксилна киселина (0.01 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (100% етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.15 g): MS(EI) 655 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина  
{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-  
илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 38а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 653 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 39

Получаване на 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

а.) 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина  
((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-  
4-ил-карбамоил}-бутил)амид

Към разтвор на съединението от Пример 20d (0.15 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.06 g), HOBT (0.04 g), триетиламин (0.14 mL) и 5-(2-циклохексил-етокси)-бензофуран карбоксилна киселина (0.09 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ. Обработването и колонната

хроматография (100% етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.10 g): MS(EI) 695 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 5-(2-Циклохексил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 39a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 18H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.9 (m, 4H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 13H), 8.7 (m, 1H): MS(EI): 693 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 40

Получаване на 4-[2-(2-{{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил [азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

a) 4-[2-(2-{{(S)-3-Метил-1-[3-хидрокси-1-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил [азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 20d (0.15 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.06 g), HOBT (0.04 g), триетиламин (0.14 mL) и 4-[2-(2-карбокси-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер (0.12 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (10% метанол: етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.09 g): MS(EI) 797 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 4-[2-(2-{{(S)-3-Метил-1-[3-оксо-1-(3-пиридин-2-ил-фенил)-етил [азепан-4-илкарбамоил]-бутилкарбамоил}-бензофуран-5-илокси)-етил]-пиперазин-1-карбоксилна киселина *трет*-бутилестер

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 40a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 795.9 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 41

Получаване на 5-(2-пиперизин-1-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)етил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 37 с това изключение, че се използва съединението от Пример 40b, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 19H), 4.5 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 695 (M+H<sup>+</sup>, 70%).

#### Пример 42

Получаване на (S)4-метил-2-(метил-нафтаген-2-илметил-амино)пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) 4-[(S)-2-(*трет*-Бутоксикарбонил-метил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2e (0.35 g) в дихлорометан се прибавят N-метил-N-Вос-левцин (0.36 g), HOBT (0.2 g) и EDC (0.28 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дават 0.6 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 492 (M+H<sup>+</sup>).

b.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-метилкарбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 42a (0.6 g) в метанол:етилацетат (10:20 mL) се прибавя 10% Pd/C и се прикрепва балон с водород. Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ и след това се филтрува и се концентрира до получаване на 0.50 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 358 (M+H<sup>+</sup>).

c.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-метил-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 42b (0.2 g) в дихлорометан се прибавят триетиламин (0.16 mL) и 2-пиридинсулфонилхлорид (0.15 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.23 g): MS(EI) 499 (M+H<sup>+</sup>).

d.) (S)-4-Метил-2-метиламино-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(2-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 42c (0.23 g) в метанол (3.0 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (3.0 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Концентрирането дава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 399 (M+H<sup>+</sup>).

e.) (S)-4-Метил-2-(метил-нафтален-2-илметил-амино)пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 42d (0.05 g) в дихлорометан се прибавят триетиламин (0.07 mL), 2-нафталдехид (0.05 g) и натриев триацетоксиборохидрид (0.11 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.03 g): MS(EI) 539 (M+H<sup>+</sup>).

f.) (S)-4-Метил-2-(метил-нафтаден-2-илметил-амино)пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 42e, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 5H), 2.6 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 10H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 537 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 43

Получаване на (S)-4-метил-2-(метил-нафтаден-2-илметил-амино)пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

a.) ((S)-1-{3-Хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-3-метил-бутил)-метил-карбамова киселина *трет-бутилестер*

Към разтвор на съединението от Пример 42b (0.25 g) се прибавят 3-(2-пиридил)фенилоцетна киселина (0.16 g), HOBT (0.12 g) и EDC (0.15 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.24 g): MS(EI) 553 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-метиламино-пентанова киселина {3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 42d с това изключение, че се използва съединението от Пример 43a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 453 (M+H<sup>+</sup>).

c.) (S)-4-Метил-2-(метил-нафтаден-2-илметил-амино)пентанова киселина {3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-ил}-амид

Като се следват процедурите от Примери 42e-f с това изключение, че се използва съединението от Пример 43b, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 15H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 591 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 44

Получаване на 5-(2-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина метил ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

а.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина метил ((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Към разтвор на съединението от Пример 43b (0.1 g) в дихлорометан се прибавят 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.06 g), НОВt (0.026 g), ТЕА (0.07 mL) и EDC (0.04 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и хроматографията (20% метанол:етилацетат) дават съединението, посочено в заглавието (0.07 g): MS(EI) 726 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(2-Морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина метил ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 44а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 5H), 2.7 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.9 (m, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 12H), 8.5 (m, 1H); MS(EI): 724 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 45

Получаване на Бензофуран-2-карбоксилна киселина метил {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина метил {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 42d (0.1 g) в дихлорометан се прибавят бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.04 g), ТЕА (излишък), НОВt (0.03 g) и EDC (0.04 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дава съединението, посочено в заглавието (0.04 g): MS(EI) 542.9 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина метил {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 45а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 8H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 541 (M+H<sup>+</sup>, 10%).

## Пример 46

Получаване на 2,2,2-трифлуоро-N-((S)-3-метил-1-[3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил]-бутил)-N-нафтилен-2-илметил-ацетамид

а.) (S)-4-Метил-2-[нафтилен-2-илметил-(2,2,2-трифлуоро-ацетил)-амино]-пентанова киселина метилестер

Към разтвор на съединението от Пример 34а (0.5 g) в дихлорометан се прибавя калиев карбонат (каталитично

количество) и трифлуорооцетна киселина (0.44 g). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час и след това се концентрира и се хроматографира (20% етилацетат:хексан), при което се получава съединението, посочено в заглавието.

b.) (S)-4-Метил-2-[нафтилен-2-илметил-(2,2,2-трифлуоро-ацетил)-амино]-пентанова киселина литиева сол

Към разтвор на съединението от Пример 46a (0.49 g) в тетраhydroфуран:вода (3 mL разтвор 2:1) се прибавя литиев хидроксид монохидрат (0.06 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (0.46 g): MS(EI) 366 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 3-Хидрокси-4-{(S)-4-метил-2-[нафтилен-2-илметил-(2,2,2-трифлуоро-ацетил)-амино]-пентаноиламино}-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2e (0.29 g) в дихлорометан се прибавят EDC (0.24 g), HOBT (0.16 g) и съединението от Пример 46b (0.46 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:етилацетат) дава съединението, посочено в заглавието (0.25 g): MS(EI) 614 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 2,2,2-Трифлуоро-N-[(S)-1-(3-хидрокси-азепан-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-N-нафтален-2-илметил-ацетамид

Като се следва процедурата от Пример 42b с това изключение, че се използва съединението от Пример 46c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 480 (M+H<sup>+</sup>).

e.) 2,2,2-Трифлуоро-N-((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-N-нафтилен-2-илметил-ацетамид

Като се следва процедурата от Пример 43а с това изключение, че се използва съединението от Пример 46d, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 675 (M+H<sup>+</sup>).

f.) 2,2,2-Трифлуоро-N-((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(3-пиридин-2-ил-фенил)-ацетил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-N-нафтилен-2-илметил-ацетамид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 46е, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-8.0 (m, 14H), 8.7 (m, 1H): MS(EI): 673 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 47

Получаване на 4-[(S)-(метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

a.) (S)-2-(Метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентанова киселина метилестер

Към разтвор на съединението от Пример 34а (0.5 g) в дихлорометан се прибавят триетиламин (0.36 mL) и метансулфонилхлорид (0.16 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията. Обработването и хроматографията (20% етилацетат:хексани) дава съединението, посочено в заглавието (0.24 g).

b.) (S)-2-(Метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентанова киселина, литиева сол

Като се следва процедурата от Пример 46b с това изключение, че се използва съединението от Пример 47а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 348 (M+H<sup>+</sup>).

с.) 4-[(S)-(Метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Като се следва процедурата от Пример 46с с това изключение, че се използва съединението от Пример 47b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 596 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 4-[(S)-(Метансулфонил-нафтилен-2-илметил-амино)-4-метил-пентаноиламино]-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 47с, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 3H), 7.2-8.0 (m, 13H); MS(EI): 596 (M+3H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 48

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 48a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m,

6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 8.1 (m, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.7 (m, 2H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 49

Получаване на хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-8-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 49а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.9 (m, 1H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 50

Получаване на хинолин-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Хинолин-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-6-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Хинолин-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 50a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.9 (m, 1H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 51

Получаване на хинолин-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Хинолин-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-4-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Хинолин-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 51a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m,

6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.5-7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.9 (m, 1H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 52

Получаване на хинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Хинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с хинолин-3-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Хинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 52a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (m 2H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 9.3 (m, 1H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 53

Получаване на изохинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Изохинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с изохинолин-3-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Изохинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 53a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 4H), 8.7 (m, 3H), 9.2 (m, 1H); MS(EI): 538 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 54

Получаване на изохинолин-1-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Изохинолин-1-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с изохинолин-1-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Изохинолин-1-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 54a, се получава

съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7-8.0 (m, 6H), 8.7 (m, 3H), 9.5 (m, 1H); MS(EI): 538 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 537 ( $\text{M}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 537 ( $\text{M}^+$ , 100%).

### Пример 55

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилната киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 541 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 55a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 3H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 9.5 (m, 1H); MS(EI): 539 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 30%).

### Пример 56

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 545 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 56a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.8-7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 6H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 543 (M+H<sup>+</sup>, 60%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 543 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 543 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 57

Получаване на 1,8-нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 1,8-Нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 1,8-нафтхиридин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 541 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 1,8-Нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 57a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.5 (m, 2H), 9.2 (m, 1H); MS(EI): 539 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 58

Получаване на 1H-индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 1H-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 1H-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 528 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 1H-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 58a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H), 9.4 (b, 1H); MS(EI): 526 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

## Пример 59

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 559 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 59a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 4H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 557 (M+H<sup>+</sup>, 70%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.0 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (d, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (d, 1H); MS(EI): 557 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 557 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 60

Получаване на 5-бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-бромо-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 558 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 60a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 555 (M+H<sup>+</sup>, 60%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 555 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 555 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 61

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 479 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 61a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 477 (M+H<sup>+</sup>, 50%).

### Пример 62

Получаване на 5-нитро-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Нитро-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-нитро-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 524 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-Нитро-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 62a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 522 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

### Пример 63

Получаване на 5-(4-нитро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-(4-Нитро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-(4-нитрофенил)-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 600 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(4-Нитро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 63a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 4H), 8.5 (m, 1H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 598 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

#### Пример 64

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 623 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 64a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 4H) 8.7 (m, 1H); MS(EI): 621 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 621 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 621 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 65

Получаване на тетраhydro-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Тетраhydro-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с тетраhydroфуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 483 (M+H<sup>+</sup>).

b.) Тетраhydro-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 65a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 12H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.7 (m, 1H). MS(EI): 481 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

## Пример 66

Получаване на ~~(S)-4-метил-2-(2-фенокси-ацетиламино)-пентанова киселина [3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид~~

a.) (S)-4-Метил-2-(2-фенокси-ацетиламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с феноксиоцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 519 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-(2-фенокси-ацетиламино)-пентанова киселина [3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 66a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 517 (M+H<sup>+</sup>, 60%).

## Пример 67

Получаване на ~~(S)-2-[2-(4-флуоро-фенокси)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид~~

a.) (S)-2-[2-(4-Флуоро-фенокси)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 4-флуорофеноксиоцетната киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 537 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-2-[2-(4-Флуоро-фенокси)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 67a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 535 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 50%).

### Пример 68

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2g (0.25 g) в дихлорометан се прибавят пиколинова киселина (0.09 g), EDC (0.14 g) и НОВt (0.10 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:етилацетат) дава съединението, посочено в заглавието (0.35 g).

б.) (S)-2-Амино-4-метилпентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 68a (0.34 g) в метанол (6 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (6 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (0.34 g): MS(EI) 349 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

с.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че се използва съединението от Пример 68b, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ED) 493 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 68c, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 8H), 8.2 (m, 1H); MS(EI): 491 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 69

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следват процедурите от Примери 68a-d с това изключение, че пиколиновата киселина от Пример 68c се замества с N-оксид на пиколинова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 3H), 5.5 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 8.1 (m, 2H); MS(EI): 507 ( $\text{M}^+$ , 20%).

#### Пример 70

Получаване на 4-((S)-2-*трет*-бутилкарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-оксо-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Като се следва процедурата от Пример 92j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-хидрокси-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид се замества с 4-((S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 476.2;  $^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{): } \delta$  7.40-

6.95 (m, 7H), 5.25-4.60 (m, 4H), 4.40-4.06 (m, 2H), 3.70-3.58 (t, 1H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.25-1.30 (m, 16H); и втори елуиращ се диастереомер: 1.00-0.85 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 476.2.

### Пример 71

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет-бутилестер*

Към разтвор на амина от Пример 2g в метиленхлорид (5 ml) се прибавя пиридин (92  $\mu$ L, 1.14 mmol), последван от 1-метил-имидазол-4-сулфонилхлорид (0.112 g, 0.623 mmol). Реакционната смес се оставя на разбъркване в продължение на 16 часа при стайна температура. Разтворът впоследствие се измива с наситен воден разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, вода и луга. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел: метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.172 g, 68%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.5 (s, 9H), 1 (d, 6H); MS(ESI): 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 71a (0.172 g, 0.353 mmol) в минимално количество MeOH се прибавя 4M HCl в диоксан (10 mL) и се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Реакционната смес се концентрира и азеотропизира с толуен (2 x), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на белезникаво твърдо вещество: MS(ESI): 388.2 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) 5,6-Диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 71b (0.137 g, 0.353 mmol), 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина (0.86 g, 0.388 mmol), триетиламин (246 mL, 1.77 mmol) и 1-хидроксибензотриазол (0.01 g, 0.070 mmol) в диметилформаид (5 mL) се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0.074 g, 0.388 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и се измива последователно с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, вода (2 x) и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/дихлорометан), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.088 g, 42%): MS(ESI): 592.1 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) 5,6-Диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Оксалилхлорид (52 µL, 0.596 mmol) се охлажда до -78°C. Към него на капки се прибавя диметилсулфоксид (106 µL, 1.49 mmol) в метиленхлорид. След разбъркване в продължение на 15 минути при -78°C се прибавя бавно алкохол в метиленхлорид и се оставя на разбъркване в продължение на 1 час, като се прибавя Et<sub>3</sub>N (416 µL, 2.98 mmol). След това разтворът се довежда до стайна температура, гаси се с вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се разделя и се измива с луга, изсушава се над MgSO<sub>4</sub>, филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел: метанол/метиленхлорид), давайки

съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.068 g, 78%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.8-7.6 (m, 14H), 4 (d, 12H), 1 (d, 12H); MS(ESI): 590.1 (M+H) $^+$ .

### Пример 72

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(5-метил-1-Н-[1,2,4]триазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 2f (3.5 g, 7.33 mmol) в EtOAc (0.5 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (12.8 mL). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура. Реакционната смес след това се концентрира и азеотропизира с толуен (2 x 20 mL), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто масло (3.13 g, 100%): MS(ESI) 378.4 (M+H) $^+$ .

б.) 4-{(S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72a (3.13 g, 7.57 mmol), бензофуран-2-карбоксилна киселина (1.35 g, 8.32 mmol), триетиламин (1.17 ml, 8.25 mmol) и 1-хидроксибензотриазол (0.2 g, 1.48 mmol) в диметилформаид (30 mL) се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (1.6 g, 8.33 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и се измива последователно с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, вода (2 x) и луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; етилацетат/дихлорометан), давайки

съединението, посочено в заглавието (3.7 g, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.8-7.7 (m, 12H), 5.35 (s, 2H), 1.0 (d, 6H); MS(ESI): 522 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 72b (2.6 g, 4.9 mmol) в EtOAc (150 mL) се прибавя 10% паладий върху въглен (1.3 g) и се разбърква при стайна температура в продължение на 64 часа във водородна атмосфера. След това сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.92 g, 100%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.8-7.7 (m, 7H), 1.02 (d, 6H); MS(ESI) 388 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72c (0.100 g, 0.25 mmol) и триетиламин (35  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) в метиленхлорид (2 mL) се прибавя 5-метил-1H-1,2,4-триазол-сулфонилхлорид (0.043 g, 0.25 mmol). Реакционната смес се оставя на разбъркване в продължение на 10 минути и се измива с наситен воден разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Съединението се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; етилацетат/хексан), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто масло (0.111, 84%): MS(ESI) 532.73 (M+H)<sup>+</sup>

e.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(5-метил-

1H-[1,2,4]триазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-  
бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72d (0.108 g, 0.206 mmol) в диметилсулфоксид (2 mL) се прибавя триетиламин (172  $\mu$ L, 1.23 mmol), последван от серен триоксид-пиридин (0.116 g, 0.718 mmol) и се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с EtOAc и се измива с вода (x 2). Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.08 g, 81%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1-7.7 (m, 7H), 2.65 (s, 3H), 1.0 (d, 6H); MS(ESI): 552.71 (M+Na) $^+$ .

### Пример 73

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-3-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72c (0.100 g, 0.25 mmol) и триетиламин (35  $\mu$ L, 0.25 mmol) се прибавя 1-метилимидазол сулфонилхлорид (0.046 g, 0.255 mmol). Реакционната смес се оставя на разбъркване в продължение на 10 минути и се измива с наситен воден разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Съединението се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; етилацетат/хексан), давайки

съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто масло (0.113 g, 82%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.9-7.7 (m, 9H), 3.9 (2s, 3H), 1.0 (d, 6H); MS(ESI): 531.8 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-3-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 73a (0.085 g, 0.159 mmol) в диметилсулфоксид се прибавя триетиламин (133  $\mu\text{L}$ , 0.95 mmol), последван от серен триоксид-пиридинов комплекс (0.08 g, 0.5 mmol) и се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с EtOAc и се измива с вода ( x 2). Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.072 g, 83%). MS(ESI): 529.76 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 74

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1H-имидазол-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1H-имидазол-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72c (0.100 g, 0.25 mmol) и триетиламин (35  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) се прибавя 2-имидазолсулфонилхлорид (0.046 g, 0.255 mmol). Реакционната смес се оставя на разбъркване в продължение на 10 минути и се измива с наситен воден разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се

концентрира. Съединението се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; етилацетат/хексан), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто масло (0.113 g, 82%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1-7.7 (m, 9H), 4.8 (s, 1H), d, 6H); MS(ESI): 517.76 (M+H)<sup>+</sup>.

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1H-имидазол-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 74a (0.107 g, 0.206 mmol) в диметилсулфоксид (2 mL) се прибавя триетиламин (172  $\mu\text{L}$ , 1.23 mmol), последван от серен триоксид-пиридинов комплекс (0.115 g, 0.718 mmol) и се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с EtOAc и се измива с вода ( x 2). Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.09 g, 85%); MS(ESI): 515.84 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 75

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2g (2.50 g, 7.29 mmol) в 1,2-дихлороетан (100 mL) се прибавя P-NMM (4.0 g) и тиоазол-2-сулфонилхлорид (1.6 g, 8.75 mmol). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се филтрува. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (2.50 g, 5.10 mmol, 70%); MS: 490.91 (M+H)<sup>+</sup>.

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 75b (0.15 g, 0.45 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) се прибавя бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.109 g, 0.172 mmol), 1-хидроксибензотриазол (0.106 g, 0.762 mmol) и P-EDC (0.85 g, 1 mmol/g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.589 g, 3.75 mmol/g). След разклащане в продължение на още 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (166.7 mg, 70%); MS (ESI): 535.3 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 75c (166.7 mg, 0.313 mmol) в дихлорометан (4 mL) се прибавя реагент на Dess-Martin (265.5 mg, 0.626 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа към разтвора едновременно се прибавят разтвор на натриев тиосулфат (2 mL 10% разтвор във вода) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 mL). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (2 x). Органичните фази се смесват, измиват се с наситен разтвор на луга, изсушават се (MgSO<sub>4</sub>), филтруват се и се концентрират. Остатъкът се пречиства посредством HPLC (50:50 етанол:хексан, 20 mL/минута, 25 минути, Колона WhelkO-1(R,R) 21 x 250 mm, UV детекция при 280 nm и 305 nm), при което се получава първи елуат под формата на бяло твърдо вещество (84.8 mg, 50.8%). MS (ESI): 533.2 (M+H)<sup>+</sup> и втори елуат под формата на бяло твърдо вещество (50.1 mg, 30.0%) MS: 533.2 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример 76

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на амина от Пример 2g в метиленхлорид (5 ml) се прибавя пиридин (92  $\mu$ L, 1.14 mmol), последван от 1-метилимидазол-4-сулфонилхлорид (0.112 g, 0.623 mmol). Реакционната смес се оставя на разбъркване в продължение на 16 часа при стайна температура. Разтворът впоследствие се измива с наситен воден разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и луга. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел: метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.172 g, 68%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.5 (s, 9H), 1 (d, 6H); MS(ESI): 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 76a (0.172 g, 0.353 mmol) в минимално количество MeOH се прибавя 4M HCl в диоксан (10 mL) и се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Реакционната смес се концентрира и азеотропизира с толуен (2 x), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на белезникаво твърдо вещество. MS(ESI): 388.2 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 72с (0.2 g, 0.471 mmol), бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.084 g, 0.388 mmol), триетиламин (72  $\mu$ L, 0.517 mmol) и 1-хидроксibenзотриазол (0.012 g, 0.088 mmol) в диметилформаид (5 mL) се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0.099 g, 0.515 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и се измива последователно с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, вода (2 x) и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/дихлорометан), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.226 g, 90%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.9-8.1 (m, 18H), 3.75 (2s, 6H), 1 (d, 12H); MS(ESI): 531.80(M+H) $^+$ .

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 76а (0.226 g, 0.426 mmol) в диметилсулфоксид (2 mL) се прибавя триетиламин (355  $\mu$ L, 2.55 mmol), последван от серен триоксид-пиридин (0.238 g, 1.48 mmol) и се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с EtOAc и се измива с вода (x 2). Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.168 g, 76%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1-7.7 9m, 18H), 3.7 (2s, 6H), 0.9 (d, 12H); MS(ESI): 529.80 (M+H) $^+$ .

## Пример 77

Получаване на 5-(4-окси-морфолино-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на съединението от Пример 30b (0.01 g) в дихлорометан (2 mL) се прибавя *m*-CPBA (0.008 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ. Обработването и колонната хроматография (30% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 671 ( $\text{M}^+$ , 100%).

## Пример 78

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на 4-((S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер от Пример 2f (4.0 g) в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (3.8 g): MS(EI) 378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b.) 4-((S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на 4-((S)-2-амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестера от Пример

78a (3.2 g) в дихлорометан (200 mL) се прибавят EDC (1.48 g), HOBT (1.05 g), TEA (1.29 mL) и бензофуран-2-карбоксилна киселина. Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (2% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (3.78 g): MS(EI) 521 (M+H<sup>+</sup>).

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Към разтвор на 4-{(S)-2-[(бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестера от Пример 78b (1.6 g) в метанол:етилацетат (50 mL: 100 mL) се прибавя 10% Pd/C. Реакционната смес се разбърква под балон с водород в продължение на 2 часа и след това се филтрува и се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (1.16 g): MS(EI) 387 (M+H<sup>+</sup>).

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амида от Пример 78c (0.3 g) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.17 mL), последван от 3-пиридинсулфонилхлорид (0.25 g). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:етилацетат) дават 0.32 g от съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 528 (M+H<sup>+</sup>).

e.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-

бутил}амида от Пример 78d, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 6H), 8.1 (m, 1H), 8.9-9.0 (m, 2H); MS(EI): 526 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 79

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид от Пример 78d (0.05 g) в дихлорометан се прибавя m-CPBA (0.05 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ. Обработването и колонната хроматография (10% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (0.03 g): MS(EI) 544 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-3-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 79а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H), 8.1-8.2 (m, 2H). MS(EI): 542 ( $\text{M}^+$ , 50%).

#### Пример 80

Получаване на хинолин-3-карбоксилна киселина {(S)-1-(3,4-дихлоро-бензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 75a-d с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорида от Пример 75a се замества с 3,4-дихлоросулфонилхлорид и бензофура-2-карбоксилната киселина се замества с хинолин-3-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.01 (m, 6H).

### Пример 81

Получаване на 5-хидрокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Хидрокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 76b (0.1 g, 0.235 mmol), 5-хидроксибензофуран-2-карбоксилна киселина (0.046 g, 0.256 mmol), триетиламин (36  $\mu\text{L}$ , 0.258 mmol) и 1-хидроксибензотриазол (0.006 g, 0.044 mmol) в диметилформаид (5 mL) се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0.05 g, 0.26 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и се измива последователно с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, вода (2 x) и наситен разтвор на луга. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел; метанол/дихлорометан), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.129 g, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.8-8 (m, 16H), 3.6 (2s, 6H), 0.85 (d, 12H).

MS(ESI): 547.88(M+H)<sup>+</sup>.

b.) 5-Хидрокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Оксалилхлорид (13  $\mu$ L, 0.149 mmol) се довежда до -78°C. Към него на капки се прибавя диметилсулфоксид (28  $\mu$ L, 0.394 mmol) в метиленхлорид. След разбъркване в продължение на 15 минути при -78°C се прибавя бавно алкохолът от Пример 81a в метиленхлорид и се оставя на разбъркване в продължение на 1 час, като се прибавя Et<sub>3</sub>N (7  $\mu$ L, 0.05 mmol). Разтворът се довежда до стайна температура и се гаси с вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се разделя и се измива с луга, изсушава се над MgSO<sub>4</sub>, филтрува се и се концентрира. Продуктът се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел: метанол/метиленхлорид), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.021 g, 78%): MS(ESI) 545.9(M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 82

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

a.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амида от Пример 78c (0.10 g) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.07 mL), последван от 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Обработването и хроматографията (10% метанол:дихлоро-

метан) дават съединението, посочено в заглавието (0.01 g): MS(EI) 544 (M+H<sup>+</sup>).

b.) {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]}-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]}-3-метил-бутил}-амида от Пример 82a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 9H), 8.1-8.2 (m, 2H). MS(EI): 542 (M<sup>+</sup>, 20%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.8 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 9H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 542 (M<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 542 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 83

Получаване на 2-(4-{(S)-2-[(бензофуран-2-карбонил)-амино]}-4-метил-пентаноиламино}-3-оксо-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина.

a.) 2-(4-{(S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]}-4-метил-пентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина метилестер

Като се следва процедурата от Пример 75a-c с това изключение, че 2-тиазолсулфонилхлорид се замества с 2-карбоксиметилсулфонил-хлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (M+H<sup>+</sup>)=585.56, M+Na<sup>+</sup>=607.76, 2M+H<sup>+</sup>=1170.48.

b.) 2-(4-{{(S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина

2-(4-{{(S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина метилестер (съединение 83a, 180 mg, 0.309 mmol) се разтваря в 5:1 MeOH/вода (6 mL), прибавя се LiOH (14 mg, 0.34 mmol) и реакционната смес се разбърква и загрява при кипене в продължение на 6 часа. След това сместа се гаси с вода и 6 N HCl (настроена на pH=2), екстрахира се с EtOAc (3 x 10 ml), изсушава се с MgSO<sub>4</sub>, филтрува се, концентрира се и се хроматографира (силикагел, 1% оцетна киселина/4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (48 mg, 27%): M+N<sup>+</sup>=572.2.

c.) 2-(4-{{(S)-2-[(Бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-оксо-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина

Като се следва процедурата от Пример 75d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина {{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид се замества с 2-(4-{{(S)-2-[(бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноил-амино}-3-хидрокси-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (M+N<sup>+</sup>): 570.2 (M+N<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR(400 Hz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 8.05-7.95 (m, 1H), 7.70-7.15 (m, 8H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.95-4.75 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.65 (d, 1h), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.95 (d, 6H).

#### Пример 84

Получаване на 3-(4-{{(S)-2-[(бензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-3-оксо-азепан-1-сулфонил)-бензоена киселина

Като се следва процедурата от Пример 83 с това изключение, че 2-карбоксиметилбензенсулфонилхлорида се замества с 3-карбоксиметилбензенсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS 570.2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 8.46 (d,1H), 8.31-8.25 (m,1H), 8.00-7.97 (m,1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.45-7.35 (m,1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.10-5.05 (m,1H), 4.95-4.78 (m,1H), 4.75-4.55 (q, 1H), 4.00 (d,1H), 3.5 (d, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.25-2.15 (m,1H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.55-1.40 (m,1H), 0.98 (t, 6H).

### Пример 85

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(1-окси-пиридин-сулфонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер от Пример 2g (2.5 g) в дихлорометан (100 mL) и наситен разтвор на натриев бикарбонат се прибавя пряко приготвен 2-пиридинсулфонилхлорид N-оксид (получен чрез пропускане на хлорен газ през разтвор на 2-меркаптопиридин-N-оксид в 9M HCl в продължение на около 90 минути. Отстраняването на излишния хлор във вакуум дава 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Обработването и колонната хроматография (10% метанол: дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (2.0 g): MS(EI) 500 (M+H<sup>+</sup>).

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на {(S)-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил-карбамова

киселина *трет*-бутилестера от Пример 85a (2.0 g) в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1.5 часа и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (1.8 g): MS(EI) 400 (M+H<sup>+</sup>).

c.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 85b (0.25 g) в дихлорометан (12 mL) се прибавят триетиламин (0.12 mL), EDC (0.11 g), HOBT (0.077 g) и бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина. Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (10% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (0.26 g): MS(EI) 560 (M+H<sup>+</sup>).

d.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 85c, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.8 (m, 3H), 8.1-8.2 (m, 2H). MS(EI): 558 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 558 (M<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 558 (M<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 86

Получаване на 5-бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-бромо-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 574 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-Бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-бромо-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 86а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 570 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 572 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 572 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 87

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5,6-Диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 604 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5,6-Диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 87а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 7H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 602 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 602 (M<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 602 (M<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 88

Получаване на 1-окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 1-Окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-оксид на пиколинова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 505 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 1-Окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 1-окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 88a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.9 (m 2H), 8.3-8.4 (m, 2H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 503 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 89

Получаване на (S)-4-метил-2-(пиридин-2-сулфонамино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) (S)-4-Метил-2-(пиридин-2-сулфонамино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 28a (0.25 g) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.27 mL) и 2-пиридинсулфонилхлорид (0.15 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (0.09 g): MS(EI) 525 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-(пиридин-2-сулфонамино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-4-метил-2-(пиридин-2-сулфонамино)-пентанова

киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 89а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.0 (m 1H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (m 3H), 8.6 (m, 2H), MS(EI): 523 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 90

Получаване на (S)-2-(3-бензил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

а.) (S)-2-(3-Бензил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 28а (0.25 g) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.17 mL) и бензилизоцианат (0.088g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дава съединението, посочено в заглавието (0.12 g).

б.) (S)-2-(3-Бензил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-2-(3-бензил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 89а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.6 (m, 1H); MS(EI): 515 ( $\text{M}^+$ , 60%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 516

(M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуирация се диастереомер; MS(EI): 516 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 91

Получаване на (S)-2-(3-фенил-уреидо)-4-метил пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

а.) (S)-2-(3-Фенил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 90а с това изключение, че бензилизоцианатът се замества с фенилизоцианат, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 503 (M+H<sup>+</sup>).

б.) (S)-2-(3-Фенил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-2-(3-фенил-уреидо)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 91а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.9 (m, 8H), 8.6 (m, 1H). MS(EI): 501 (M<sup>+</sup>, 60%).

### Пример 92

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[6,6-диметил-3-оксо-1(пиридин-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) Алил-(2,2-диметил-пент-4-енилиден)-амин

2,2-Диметил-4-пентенал (2.8 g, 25 mmol) се разтваря в 15 mL бензен. Към този разтвор се прибавя алиламин (2.85 g, 50 mmol). Използват се няколко молекулни сита за абсорбиране на водата, получена по време на реакцията. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Отстраняването на

разтворителя и излишъка от алиламин на ротационен изпарител дават 3.76 g от съединението, посочено в заглавието под формата на бистра течност (добив 100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.52 (s, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.15-4.99 (m, 4H), 4.01-3.99 (m, 2H), 2.17 (d, 2H), 1.06 (s, 6H).

b). Алил-(2,2-диметил-пент-4-енил)-амин

Алил-(2,2-диметил-пент-4-енилиден)-амин от Пример 92a (3.76 g, 25 mmol) се разрежда с 5 ml MeOH. Към разтвора при 0°C се прибавя  $\text{NaBH}_4$  (0.95 g, 25 mmol). След прибавянето сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 часа. Метанолът се отстранява на ротационен изпарител и остатъкът се разделя между EtOAc и 20% NaOH. Органичният слой се изсушава над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтрува се и се изпарява, давайки 2.26 g от съединението, посочено в заглавието: MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 154.0;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.93-5.76 (m, 2H), 5.29-4.99 (m, 4H), 3.22 (d, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.01 (d, 2H), 0.94 (s, 6H).

c.) Пиридин-2-сулфонова киселина алил-(2,2-диметил-пент-4-енил)-амид

Алил-(2,2-диметил-пент-4-енил)-амин (0.43 g, 2.8 mmol) и NMM (0.57 g, 5.6 mmol) се смесват в 30 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Към разтвора, който се охлажда на ледено-водна баня, се прибавя бавно 2-пиридинсулфонилхлорид. След прибавянето реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Измива се с 10%  $\text{NaHCO}_3$  и с луга. Пречистването посредством колонната хроматография дава с 73% добив 0.6 g безцветно масло. MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 295.2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): • 8.71-8.70 (d, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.13-5.00 (m, 4H), 4.05-4.04 (d, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.07-2.05 (d, 2H), 0.96 (s, 6H).

d.) 3,3-Диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-2,3,4,7-тетрахидро-1H-азепин

Пиридин-2-сулфонова киселина алил-(2,2-диметил-пент-4-енил)-амид (0.6 g, 2 mmol) се разрежда с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). След внимателно дегазиране с Ag под аргонова защита се прибавя катализатор на Grubbs (0.17 g, 0.2 mmol). Сместа се загрева при кипене в продължение на 2 часа преди разтворителят да бъде отстранен на ротационен изпарител. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (5%-20% Е/Н), давайки 0.47 g от съединението, посочено в заглавието, 87% добив. MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 267.0;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): • 8.70-8.69 (d, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 5.81-5.70 (m, 2H), 3.93-3.92 (d, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.13-2.12 (d, 2H), 1.00 (s, 6H).

e.) 5,5-Диметил-3-(пиридин-2-сулфонил)-8-окса-3-аза-бицикло[5.1.0]октан

Към разтвор на съединението от Пример 92d (1.2 g, 4.5 mmol) в 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавя  $\text{NaHCO}_3$  (2.4 g, 13.5 mmol) и след това на порции - МСРВА (1.2 g, 13.5 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 4 часа преди да бъде обработена чрез измиване с 15% NaOH, наситен разтвор на  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и луга и изсушена ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), давайки 1.0 g суров продукт със 79% добив (достатъчно добър за използване в следващата реакция без допълнително пречистване) MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 283.0;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): • 8.68-8.67 (d, 1H), 8.03-7.87 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 4.44-3.89 (q, 1H), 3.62-3.59 (d, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.52-1.46 (q, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

f.) 4-Азидо-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол

5,5-Диметил-3-(пиридин-2-сулфонил)-8-окса-3-аза-бицикло[5.1.0]октанът от Пример 92e (1.2 g, 4.3 mmol) се разтваря в смес от 7

ml MeOH и 1 ml H<sub>2</sub>O. Към разтвора се прибавят NaN<sub>3</sub> (0.83 g, 13 mmol) и NH<sub>4</sub>Cl (0.7 g, 13 mmol). Получената смес се загрява при кипене в продължение на една нощ. След отстраняването на MeOH остатъкът се разрежда с EtOAc и се измива с 10% NaHCO<sub>3</sub> и луга. Пречистването с колонна хроматография дава 0.4 g 4-азидо-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол (добив 29%); MS (M+H<sup>+</sup>): 326.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.68-8.67 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.49-3.30 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.56-1.52 (d, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

g.) 4-Амино-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол

4-Азидо-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-олът от Пример 92f (0.4 g, 1.23 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (50 ml) и H<sub>2</sub>O (0.2 ml). Към този разтвор се прибавя PPh<sub>3</sub> (0.48 g, 1.85 mmol). Реакционната смес се разбърква при 45°C в продължение на една нощ. TLC показва, че не е останало изходно вещество. Тетраhydroфуранът се изпарява в азеотропна смес с толуен (2 x). Полученото гъсто масло се разтваря в MeOH и се третира с HCl в етер за настройване до кисело рН. Прибавя се още етер и разтворът помътнява. Изолират се 0.22 g бяла утайка от съединението, посочено в заглавието (45% добив); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): • 8.68 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.40-2.90 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.53 (d, 1H), 1.05 (s, 6H).

h.) {(S)-1-[3-Хидрокси-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

4-Амино-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол хидрохлоридна сол от Пример 92 g (0.22 g, 0.6 mmol) се разтваря в 5 ml диметилформаид. Към този разтвор се прибавят Вос-Leu-OH (0.22 g, 0.9 mmol) и HBTU (0.34 g, 0.9 mmol) и след това - NMM (0.24

g, 2.4 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Диметилформаидът се отстранява в дълбок вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и се измива с H<sub>2</sub>O, 10% NaHCO<sub>3</sub> и луга. Пречистването с колонна хроматография дава 0.22 g от съединението, посочено в заглавието (72% добив); MS (M+H<sup>+</sup>): 512.9; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.68-8.67 (d, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.03-3.18 (m, 7H), 1.80-1.42 (m, 15H), 1.04-0.92 (m, 12H).

i.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-хидрокси-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към {(S)-1-[3-хидрокси-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестера от Пример 92h (0.22 g, 0.43 mmol) се прибавя HCl/диоксан (4M, 20 ml, 80 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа преди разтворителите и излишното количество HCl да бъдат отстранени на ротационен изпарител. Полученото бяло твърдо вещество се разтваря в 5 ml диметилформаид. Към разтвора се прибавят 2-бензофуран-карбоксилна киселина (84 mg, 0.52 mmol), HBTU (0.2 g, 0.52 mmol) и NMM (0.2 g, 2 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. След това диметилформаидът се отстранява и остатъкът се разтваря повторно в EtOAc (50 ml) и се измива с 10% NaHCO<sub>3</sub> (50 ml x 2) и луга (50 ml). Изпаряването на разтворителя дава 0.26 g суров продукт. Пречистването с колонна хроматография дава съединението, посочено в заглавието, 0.15 g с 63% общ добив; MS (M+H<sup>+</sup>): 556.8; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.66-8.63 (m, 1H), 7.94-7.11 (m, 10H), 4.72 (m, 1H), 4.01-2.98 (m, 7H), 1.78-1.39 (m, 5H), 1.02-0.85 (m, 12H).

j.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-хидрокси-6,6-диметил-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амида от Пример 92i (100 mg, 0.18 mmol) в 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при стайна температура се прибавя реагент на Dess-Martin (76 mg, 0.18 mmol) Разтворът се разбърква в продължение на 2 часа, като се прибавят 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и след това се измива с NaHCO<sub>3</sub> и луга. Пречистването с колонна хроматография (50% етилацетат в хексан) дава 70 mg от съединението, посочено в заглавието, 70% добив. MS (M+H<sup>+</sup>): 555.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.68-8.67 (d, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.69-7.28 (m, 6H), 7.32-6.92 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.54-2.50 (d, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 4H), 1.01-0.91 (m, 9H).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 555.2 и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 555.2.

### Пример 93

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 574 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 93а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.6 (m, 8H) 8.0-8.2 (m, 2H); MS(EI): 572 ( $\text{M}^+$ , 30%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуирация се диастереомер;  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (m, 1 H), 7.4-8.6 (m, 8H) 8.0-8.2 (m, 2H); MS(EI): 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуирация се диастереомер; MS(EI): 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

#### Пример 94

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 566 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 94а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.7 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H). MS(EI): 564 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (t, 1H), 3.8 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 4.7 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.7 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H); MS(EI): 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

#### Пример 95

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 556 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-бутил}амида от Пример 95а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.6 (d, 1H); MS(EI): 554 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 96

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 96а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m,

2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.6 (m, 10H); MS(EI): 553 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 554 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 554 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 97

Получаване на тиофен-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Тиофен-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с тиофен-3-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 510 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Тиофен-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиофен-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 97а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 4H), 7.8 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 508 (M<sup>+</sup>, 80%).

### Пример 98

Получаване на 1H-индол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 1Н-Индол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 1Н-индол-5-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 543 (M<sup>+</sup>).

б.) 1Н-Индол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 1Н-индол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 98а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H), 8.1-8.2 (m, 2H), 8.6 (b, 1H); MS(EI): 541 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 542 (M+H<sup>+</sup>, 80%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 542 (M+H<sup>+</sup>, 80%).

#### Пример 99

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с

бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 548 ( $M^+$ ).

b.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 99a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 546 ( $M^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер; MS(EI): 547 ( $M+H^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 547 ( $M+H^+$ , 100%).

#### Пример 100

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85c с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 494 ( $M^+$ ).

b.) Фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 100a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 492 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер MS(EI): 493 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер; MS(EI): 493 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

#### Пример 101

Получаване на (S)-4-метил-2-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 85c с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с тиофен-2-оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

b.) (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-4-метил-2-(2-тиофен-2-ил-ацетиламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 101a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 3H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 522 ( $\text{M}^+$ , 20%).

### Пример 102

Получаване на 1Н-индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 1Н-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 543 (M<sup>+</sup>).

б.) 1Н-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 1Н-индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 102а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H), 8.1-8.2 (m, 2H), 9.4 (b, 1H); MS(EI): 541 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуирация се диастереомер; MS(EI): 542 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуирация се диастереомер; MS(EI): 542 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 103

Получаване на 4-флуоро-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-карбамоил]-бутил}-бензамид

а.) 4-Флуоро-{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-карбамоил]-бутил}-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 4-флуоробензоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 522 (M<sup>+</sup>).

b.) 4-Флуоро-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-карбамоил]-бутил}-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 4-флуоро-{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-карбамоил]-бутил}-бензамида от Пример 103а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 520 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 521 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 521 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 104

Получаване на 5-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

a.) 5-(2-Морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(2-морфолин-4-ил-етилокси)бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 673 (M<sup>+</sup>).

b.) 5-(2-Морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амида от Пример 104а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 3H), 3.7 (m, 4H); 3.9 (m, 1H), 4.5 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.1-8.2 (m, 2H): MS(EI): 672 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 672 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 672 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

#### Пример 105

Получаване на тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 510 ( $\text{M}^+$ ).

b.) Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-

бутил}амида от Пример 105а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 508 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 509 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 509 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 106

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 558 ( $\text{M}^+$ ).

б.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 106а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 556 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.7 (t, 1H), 3.8 (d, 1H); 4.1 (d, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.7 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (d, 1H); MS(EI): 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 107

Получаване на 6-метил-N-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-никотинамид

а.) 6-Метил-N-{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-никотинамид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 6-метилникотинова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 519 ( $\text{M}^+$ ).

б.) 6-Метил-N-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-никотинамид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 6-метил-N-{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-никотинамида от Пример 107а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 3H), 8.1-8.2 (m, 3H), 9.0 (m, 1H); MS(EI): 517 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 518 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 518 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 108

Получаване на (S)-4-метил-2-(2-тиофен-ил-ацетиламино)-пентанова киселина-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-бутил}амид

a.) (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-ил-ацетиламино)-пентанова киселина-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тιοфен-2-оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 508.8 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-(2-тиофен-ил-ацетиламино)-пентанова киселина-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-4-метил-2-(2-тиофен-ил-ацетиламино)-пентанова киселина-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-бутил}амида от Пример 108a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 506.8 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 109

Получаване на 1H-индол-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 1H-Индол-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1H-индол-6-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 527 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 1H-Индол-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 1H-индол-6-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-

бутил}амида от Пример 109а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 525 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 110

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 532.7 (M+H<sup>+</sup>).

б.) Бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 110а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 530.8 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 111

Получаване на 3,4-дихидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 3,4-Дихидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилната киселина се замества с 3,4-дихидро-2H-1,5-бензодиоксепин-7-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 576 (M<sup>+</sup>).

b.) 3,4-Дихидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3,4-дихидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 111a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 4H), 2.5 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 4H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 575 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуирация се диастереомер: MS(EI): 575 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуирация се диастереомер MS(EI): 575 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 112

Получаване на 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85c с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 524 (M<sup>+</sup>).

b.) 5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-

метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 112а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 4H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 523 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 523 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 523 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 113

Получаване на 4,5-дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 4,5-Дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 4,5-дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 668 (M<sup>+</sup>).

б.) 4,5-Дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 4,5-дибромо-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 113а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H),

4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 3H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 665 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 114

Получаване на 3,5-диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 3,5-Диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 3,5-диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 524 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 3,5-Диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3,5-диметил-изоксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 114а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 521 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 115

Получаване на (S)-2-(2-бензилокси-ацетиламино)-4-метилпентанова киселина[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

[(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер (съединение 2g, 0.8 g, 2.33 mmol) се разтваря в 1,2-дихлороетан (DCE, 20 ml). След това се прибавят перли от морфолинметилполистиренова смола (1.26 g, 3.7 mmol/g, Nova) и разтворът се разклаща в продължение на 5 минути. След това *p*-метоксибензенсулфонилхлорид (0.48 g, 2.33 mmol) се разтваря в 1,2-дихлороетан (10 ml) и този разтвор се прибавя към реакционната смес. Последната се разклаща в продължение на една нощ, филтрува се и се измива с 1,2-дихлороетан (2 x 10 ml) и след това с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Смесените органични фази се концентрират във вакуум и се използват в следващата реакция без допълнително пречистване:  $M+N^+ = 514.2$ .

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-азепан-4-ил]-амид - хидрохлоридна сол

{(S)-1-[3-Хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер (съединение 207a, 0.59 g, 1.15 mmol) се разтваря в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), след което се прибавя разтвор 4 M HCl в диоксан (8 ml) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 4 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум, изпарява се двукратно азеотропно с толуол (10 ml) във вакуум и се използва в следващата реакция без допълнително пречистване:  $M+N^+ = 413.8$ .

с.) (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-азепан-4-ил]-амид

(S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(4-метокси-бензен-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид - хидрохлоридна сол

(суров продукт от реакционната смес на 115b) се разтваря в MeOH (10 ml) и се третира със зърна от карбонат-полистиренова смола (1.75 g, 2.63 mmol/g, 4.6 mmol) и се разклаща в продължение на 2 часа, филтрува се, измива се с MeOH (10 ml) и смесените органични фази се концентрират във вакуум. Продуктът след това се разтваря в 1,2-дихлороетан (2 ml) и се прибавят зърна от морфолинметил-полистиренова смола (0.25 g, 3.77 mmol/g, 0.91 mmol, Nova) и реакционната смес се разклаща в продължение на 5 минути. Тогава се прибавя бензилацетилхлорид (0.081 g, 0.44 mmol) и реакционната смес се разклаща в продължение на една нощ. Прибавят се зърна от трисаминполистирен (0.1 g, 3.66 mmol/g, 0.366 mmol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 1.5 h. Филтрува се, измива се с 1,2-дихлороетан (2 x 10 ml) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) и смесените органични фази се концентрират във вакуум. Суровият продукт се използва в следващата реакция без допълнително пречистване: M+H<sup>+</sup>=562.2.

d.) (S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

(S)-2-(2-Бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-азепан-4-ил]-амид (съединение 207c, 0.24 g, 0.44 mmol) се разтваря в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), след което се прибавя перйодинан на Dess-Martin (0.3 g, 0.7 mmol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути. Реакционната смес се разрежда с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), след което се екстрахира с 10% воден разтвор на Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (10 ml) и след това с 10% воден разтвор на NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), с вода (10 ml) и с луга (10 ml). Смесените органични фази се концентрират във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством HPLC (50:50 етанол:хексани, 20 mL/минута, 25 min, колона WhelkO-1(R,R) 21 x 250 mm, UV детекция при 280 nm и 305 nm) до получаване на първия елуат под формата на бяло твърдо вещество (47 mg, 43%): MS 560.4 (M+H<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (d, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 0.95 (t, 6H) и втория елуиращ се диастереомер: MS 560.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Пример 116

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил amid

а.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилната киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 638 ( $\text{M}^+$ ).

б.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 116а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 9H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 637 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуирация се диастереомер: MS(EI): 637 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуирация се диастереомер MS(EI): 637 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

## Пример 117

Получаване на 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 585 ( $M^+$ ).

б.) 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 117а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (q, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H), 8.1-8.2 (m, 2H); MS(EI): 584 ( $M+H^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 584 ( $M+H^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 584 ( $M+H^+$ , 100%).

## Пример 118

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амида от Пример 78с (0.175 g) в дихлорометан се прибавя триетиламин (0.1 mL) и 3,4-диметоксибензенсулфонилхлорид (0.12 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол: дихлорометан) дава съединението, посочено в заглавието (0.21 g): MS(EI) 587 (M<sup>+</sup>).

б.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметокси-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амида от Пример 118а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 3.5 (d, 1H); 3.7 (t, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); MS(EI): 586 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 119

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-бromo-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-бromo-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 118а с това изключение, че 3,4-диметоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-бромобензенсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 606 (M<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-бромо-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-бромо-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амида от Пример 119a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 3.5 (d, 1H); 4.0 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 9H); MS(EI): 604 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 120

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

a.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 118a с това изключение, че 3,4-диметоксибензенсулфонилхлорид се замества с бензофуразан-4-сулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 569 ( $\text{M}^+$ ).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(бензо[1,2,5]оксадиазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амида от Пример 120a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m,

6H), 1.5-2.1 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); MS(EI): 568 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 121

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-оксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

a.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-оксазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 118а с това изключение, че 3,4-диметоксибензенсулфонилхлорид се замества с 3,5-диметил-оксазол-4-сулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 546 (M<sup>+</sup>).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-оксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-оксазол-4-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амида от Пример 121a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (d, 3H), 2.7 (t, 3H), 3.6 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H); MS(EI): 544 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 122

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 542 (M<sup>+</sup>).

b.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 122a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 540 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (d, 1H); 4.1 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 541 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 541 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 123

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-

*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 550 ( $M^+$ ).

*b.*) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 123а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 548 ( $M^+$ , 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H) 2.7 (t, 1H), 3.8 (d, 1H); 4.1 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); 8.7 (d, 1H); MS(EI): 549 ( $M+H^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 549 ( $M+H^+$ , 100%).

#### Пример 124

Получаване на ~~5-трет-бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид~~

*a.*) ~~5-трет-Бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид~~

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с ~~5-трет-бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина~~, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 620 ( $M^+$ ).

b.) *5-трет*-Бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва *5-трет*-бутил-3-метил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 124а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H) 2.4 (d, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 4H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 618 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 125

Получаване на 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 569 ( $\text{M}^+$ ).

b.) 5-Метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метил-2-фенил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 125а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ :  $\delta$  1.0 (m,

6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 3H), 3.8 (m, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 567 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 568 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер MS(EI): 568 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 126

Получаване на 2-фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 2-Фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 623 (M<sup>+</sup>).

б.) 2-Фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 2-фенил-5-трифлуорометил-оксазол-4-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 126a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); 8.7 (m, 1H); MS(EI): 621 (M<sup>+</sup>, 100%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 622 ( $M+H^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер: MS(EI): 622 ( $M+H^+$ , 100%).

#### Пример 127

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с 2-хинолинкарбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 475.2;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 8.65 (d, 1H), 8.35-8.28 (q, 2H), 8.20-8.18 (d, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.80-7.78 (t, 1H), 7.67-7.65 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.56-4.51 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.67-3.62 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 1.02-1.00 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ): 475.2.

#### Пример 128

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с N-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 477.2;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 7.65-7.63 (d, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.17-7.14 (t, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.56-4.52 (d, 1H), 4.03 (m, 4H), 3.67-3.63 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.32-2.10 (m,

2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 1.02-1.00 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 477.2.

#### Пример 129

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина {[*(S)*]-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутилкарбамоил]-метил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с N-(2-фуран-карбонил)-глицин, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 471.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.20-1.40 (m, 7H), 0.95 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 471.4.

#### Пример 130

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина [*(S)*]-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 494.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.42-7.40 (d, 2H), 7.08-6.94 (m, 4H), 5.10 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.56-4.52 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.63 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.30-1.15 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 0.99 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 494.2.

## Пример 131

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуирац се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 476.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 9.66 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.57-4.52 (d, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.69-3.64 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 2H), 1.95-1.42 (m, 5H), 1.02-1.01 (d, 6H); и втори елуирац се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 476.2.

## Пример 132

Получаване на 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5-(4-Хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(4-хлорофенил)-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 590 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-(4-Хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина

{(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 132а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 587 ( $\text{M}^+$ , 80%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS (EI):587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер: MS (EI): 587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### Пример 133

Получаване на (S)-2-[2-(4-метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина (1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-ил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 4-метансулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-(4-метоксифенил)-оцетна киселина се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Първ елуиращ се диастереомер; MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 468.2;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): • 7.19-7.17 (d, 2H), 6.90-6.88 (d, 3H), 5.83-5.81 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.61 (d, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (t, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 4H), 0.90-0.88 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 468.2.

### Пример 134

Получаване на хиолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 2-цианобензен-

сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиолин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 562.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.65 (d, 1H), 8.48-8.40 (q, 2H), 8.25-8.10 (q, 2H), 7.91-7.65 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: 7.12 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.73 (m, 1H) 4.61-4.56 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.73-3.68 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.91-1.40 (m, 5H), 1.03-1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 5.62.2.

#### Пример 135

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил\}$ -амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 2-цианофенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 564.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.38-7.16 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.55-4.50 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.76-3.71 (d, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00-1.45 (m, 5H), 1.00 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: ms (m+H<sup>+</sup>) 564.2.

#### Пример 136

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутилкарбамоил\}$ -метил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 2-

цианофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-(2-фуран-карбонил)-глицин, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 558.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.14-8.12 (d, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.52-6.51 (t, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 3H), 3.74-3.69 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.00-1.40 (m, 5H), 1.03-1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 558.2.

#### Пример 137

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 581.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.15-8.13 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H) 7.42-7.74 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (d, 1H), 2.83-2.76 (t, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.92-1.51 (m, 5H), 1.92-1.51 (m, 5H), 1.02-1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 5.12.

#### Пример 138

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 563.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 9.65 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.22-8.10 (m, 3H), 7.90-7.22 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.65-4.60 (d, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.72-3.70 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 1.02 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 563.2.

#### Пример 139

Получаване на (S)-2-[2-(4-метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метилпентанова киселина [1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-(4-метоксифенил)-оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 555.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.14-8.12 (d, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 6.90-6.88 (d, 3H), 5.80 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.59-4.55 (d, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.67 (d, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.82-2.79 (t, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 4H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 555.2.

#### Пример 140

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метилбутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксибензен-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-хинолин карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 567.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.72-8.61 (d, 1H), 8.35-8.28 (q, 2H) 8.21-8.18 (d, 1H), 7.91-7.60 (m, 5H), 7.10-6.99 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 4.73 (m, 1H) 4.59-4.52 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.38 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.30-1.35 (m, 7H), 1.03-1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 567.2.

#### Пример 141

Получаване на 1-метил-1H-Индол-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксифенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 569.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.78-7.72 (d, 2H), 7.70-7.65 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.17-7.14 (t, 1H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.65 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.40 (d, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.35 (m, 6H) и втори елуиращ се диастереомер: 1.00 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 569.2.

#### Пример 142

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метокси-

бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутилкарбамоил}-метил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксифенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-(2-фуран-карбонил)-глицин, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 563.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.74-7.72 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.15-6.99 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.41 (d, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.85-1.40 (m, 5H) 0.95 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 563.2.

#### Пример 143

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксифенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 586.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.75-7.73 (d, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.40 (d, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.35 (m, 5H), 1.01 (m, 6H): и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 586.2.

#### Пример 144

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-

~~метокси-бензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксифенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 568.2;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 9.66 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.75-7.73 (d, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60-4.55 (d, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.45-3.41 (d, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 5H), 1.04-1.02 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ) 568.2.

#### Пример 145

~~Получаване на (S)-2-[2-(4-метокси-фенил)-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-метоксифенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-(4-метоксифенил)-оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 560.4;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 7.74-7.71 (d, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 7.01-6.99 (d, 2H), 6.90-6.88 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.43-3.38 (d, 1H), 2.43 (t, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.85-1.35 (m, 5H), 0.90-0.89 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ) 560.2.

## Пример 146

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(4\text{-флуоро-бензенсулфонил})-3\text{-оксо-азепан-4-илкарбамоил}]-3\text{-метил-бутил}\}$ -амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-флуорофенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 557.2;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): • 7.84-7.80 (m, 2H), 7.66-7.65 (d, 1H), 7.40-7.14 (m, 5H), 6.95 (m, 2H), 6.65-6.63 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.48-3.43 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.89-1.38 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: 1.01 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ) 557.4.

## Пример 147

Получаване на фуран-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(4\text{-флуоро-бензенсулфонил})-3\text{-оксо-азепан-4-илкарбамоил}]-3\text{-метил-бутилкарбамоил}\}$ -метил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-флуорофенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-(2-фуран-карбонил)глицин, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 551.4;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.81 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.00-3.90 (d, 1H), 3.48-3.44 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 0.95 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ) 551.2.

## Пример 148

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(4\text{-флуоро-бензенсулфонил})-3\text{-оксо-азепан-4-илкарбамоил}]-3\text{-метил-бутил}\}$ -амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 4-флуорофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 574.2;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 7.84-7.81 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.43 (d, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ): 574.2.

## Пример 149

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина  $\{(S)-1-[1-(4\text{-флуоро-бензенсулфонил})-3\text{-оксо-азепан-4-илкарбамоил}]-3\text{-метил-бутил}\}$ -амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 4-флуорофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS ( $M+H^+$ ): 556.2;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): • 9.66 (s, 1H), 8.40-8.35 (d, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.90-7.81 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.59-4.55 (d, 1H), 4.05-4.39 (m, 1H), 3.48-3.44 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 1.03-1.02 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS ( $M+H^+$ ) 556.2.

## Пример 150

Получаване на (S)-2-[2-(4-метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метил-пентанова киселина [1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че се замества тиазол-2-сулфонилхлорид с 4-флуорофенил-сулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-(4-метоксифенил)-оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 548.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 7.83-7.80 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.90-6.88 (d, 3H), 5.85(c, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.45-3.41 (d, 1H), 2.48 (t, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 5H), 0.90-0.88 (d, 6H) и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 548.4.

## Пример 151

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[1-(3-Хлоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2 g (2.50 g, 7.29 mmol) в 1,2-дихлороетан (100 ml) се прибавя P-NMM (4.0 g) и 3-хлоробензенсулфонилхлорид (1.85 g, 8.75 mmol). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се филтрува. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (3.13 g, 83.3%). MS: 539.78 (M+Na)<sup>+</sup>.

b.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 151a (10 g, 1.93 mmol) в метанол (10 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан) (10 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 3 часа разтворът се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Към разтвор на бялото твърдо вещество (0.68 g, 1.50 mmol, 78%) в метанол (37 ml) се прибавя P-CO<sub>3</sub> (2.85 g, 2.63 mmol/g). След разклащане в продължение на 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.59 g, 1.42 mmol, 95%). MS: 417.86 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 151b (0.14 g, 0.33 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) се прибавя бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.81, 0.50 mmol), 1-хидроксибензотриазол (0.77 g, 0.57 mmol) и P-EDC (0.67 g, 1 mmol/g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.45 g, 3.75 mmol/g). След разклащане още 2 часа, разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (122 mg, 65%). MS (ESI): 562.2 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 151c (122 mg, 0.22 mmol) в дихлорометан (4 mL) се прибавя реактив на Dess-Martin (185 mg, 0.44 mmol). След разбъркване при стайна

температура в продължение на 2 часа към разтвора се прибавят последователно разтвор на натриев тиосулфат (2 mL 10% разтвор във вода) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 mL). Водният слой се екстрахира с дихлорометан (2 x). Органичните фази се смесват, измиват се с наситен разтвор на луга, изсушават се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтруват се и се концентрират. Остатъкът се пречиства посредством HPLC, при което се получава първият елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (62.7 mg, 51.6 %), MS (ESI): 560.2 (M+H)<sup>+</sup> и вторият елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (40.2 mg, 33.1 %). MS (ESI): 560.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 152

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от Пример 151c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (64.4 mg, 50.3%): MS (ESI): 590.2 (M+H)<sup>+</sup> и вторият елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (44.4 mg, 34.7%): MS (ESI): 590.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 153

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от Пример 151c се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се

получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (51.1 mg, 39.9%), MS (ESI): 590.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (36.7 mg, 28.7%): MS (ESI): 590.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 154

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от Пример 151c се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (51.1 mg, 39.9%), MS (ESI): 622.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (36.7 mg, 28.7%): MS (ESI): 622.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 155

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 151c се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (78.6 mg, 63.1%), MS (ESI): 574.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиран диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (40.7 mg, 32.6%). MS (ESI): 574.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 156

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 151c се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (41.0 mg, 32.8%), MS (ESI): 576.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (31.0 mg, 24.8%). MS (ESI): 576.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 157

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 151c се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (28.5 mg, 22.9%), MS (ESI): 573.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (28.5 mg, 22.9%). MS (ESI): 573.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 158

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 151c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 151c се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава

съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (63.1 mg, 50.8%), MS (ESI): 572.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (43.2 mg, 34.8%), MS (ESI): 572.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 159

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[1-(2-Флуоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2 g (1.03 g, 3.00 mmol) в 1,2-дихлороетан (20 ml) се прибавя P-NMM (1.65 g, 3.64 mmol/g) и 2-флуоробензенсулфонилхлорид (0.70 g, 3.60 mmol). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се филтрува. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.13 g, 75.1%): MS: 523.88 (M+Na)<sup>+</sup>.

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 159a (1.13 g, 2.25 mmol) в метанол (15 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан) (15 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 3 часа разтворът се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Към разтвор на бялото твърдо вещество (1.11 g, 2.60 mmol, 75%) в метанол (50 ml) се прибавя P-CO<sub>2</sub> (5.70 g, 2.63 mmol/g). След разклащане в продължение на 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под

формата на бяло твърдо вещество (0.868 g, 2.16 mmol, 96%): MS: 401.96 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 159b (0.11 g, 0.26 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) се прибавят бензофуран-2-карбоксилна киселина (64.7 mg, 0.39 mmol), 1-хидроксибензотриазол (61.1 g, 0.45 mmol) и P-EDC (0.53 g, 1 mmol/g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.35 g, 3.75 mmol/g). След разклащане още 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (103.5 mg, 70%): MS (ESI) 546.2 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 159c (103.5 mg, 0.19 mmol) в дихлорометан (4 mL) се прибавя реактив на Dess-Martin (164.7 mg, 0.39 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа към разтвора се прибавят последователно разтвор на натриев тиосулфат (2 mL от 10% разтвор във вода) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 mL). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (2 x). Органичните фази се смесват, измиват се с наситен разтвор на луга, изсушават се (MgSO<sub>4</sub>), филтруват се и се концентрират. Остатъкът се пречиства посредством HPLC, давайки първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (76.2 mg, 73.6 %): MS (ESI) 544.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (20.7 mg, 20.0%) MS (ESI) 544.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 160

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (48.3 mg, 59.2%) MS (ESI): 574.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (24.2 mg, 29.6%) MS (ESI): 574.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 161

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (47.7 mg, 58.5%): MS (ESI) 574.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (27.7 mg, 33.9%).

## Пример 162

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c

се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 606.4 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество MS(ESI) 606.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 163

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 160c се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (50.5 mg, 63.7%): MS (ESI) 558.2 и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (20.6 mg); MS 558.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 164

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (52.5 mg, 65.9%): MS (ESI) 560.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (20.7 mg, 26.0%): MS(ESI) 560.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 165

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метилбутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (51.4 mg, 64.9%): MS (ESI) 557.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (21.0 mg, 26.5%): MS 557.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 166

Получаване на (S)-4-метил-2-(1-окси-пиридин-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) (S)-4-Метил-2-(1-окси-пиридин-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 28a (0.1 g) в дихлорометан (10 mL) и наситен NaHCO<sub>3</sub> на капки за 3 минути се прибавя 2-пиридин-сулфонилхлорид-N-оксид (0.9 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути. Обработването и колонната хроматографията дават 9.2 mg от съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

b.) (S)-4-Метил-2-(1-окси-пиридин-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 166a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 539 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 167

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 159c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 159c се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (49.7 mg, 62.9%): MS (ESI) 556.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (19.9 mg, 25.1%): MS 556.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 168

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75a-d с това изключение, че се замества 2-тиазолсулфонилхлорида от Пример 75a с 2-тиофенсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (71 mg, 65%): MS (ESI) 562.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (21.6 mg, 20.0%) MS (ESI): 562.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 169

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (88 mg, 80%): MS (ESI) 562.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (18 mg, 16%) MS (ESI): 562.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 170

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-  
{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-  
илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер MS (ESI) 594.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер.

#### Пример 171

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина-  
{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-  
бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (88 mg, 83%): MS (ESI) 546.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (16 mg, 15%): MS (ESI) 546.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 172

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (43.4 mg, 41%): MS (ESI) 548.4 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (33.4 mg, 31.5%): MS (ESI) 548.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 173

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (35.8 mg, 34.0%): MS (ESI) 545.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (45.8 mg, 43%): MS (ESI) 545.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 174

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина-~~{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща

първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (60 mg, 56%): MS (ESI) 544.4 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (38.7 mg, 37%): MS (ESI) 544.4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 175

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[1-(3-Хлоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет-бутилестер*

Към разтвор на съединението от Пример 2g (2.50 g, 7.29 mmol) в 1,2-дихлороетан (100 ml) се прибавя P-NMM (4.0 g) и 4-хлоробензенсулфонилхлорид (1.85 g, 8.75 mmol). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ, разтворът се филтрува. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (3.13 g, 83.3%). MS: 539.78 (M+Na)<sup>+</sup>.

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [1-(3-хлоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 175а (1.0 g, 1.93 mmol) в метанол (10 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан) (10 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 3 часа разтворът се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Към разтвор на бялото твърдо вещество (0.68 g, 1.50 mmol, 78%) в метанол (37 ml) се прибавя P-CO<sub>2</sub> (2.85 g, 2.63 mmol/g). След разклащане в продължение на 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.59 g, 1.42 mmol, 95%): MS: 417.86 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензен-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 175b (0.14 g, 0.335 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) се прибавят бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.81, 0.50 mmol), 1-хидроксибензотриазол (0.77 g, 0.569 mmol) и P-EDC (0.67 g, 1 mmol/g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) . След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.446 g, 3.75 mmol/g). След разклащане допълнително още 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (122.2 mg, 65%). MS (ESI): 562.2 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоробензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 175c (122.2 mg, 0.217 mmol) в дихлорометан (4 mL) се прибавя реактив на Dess-Martin (184.8 mg, 0.436 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа към разтвора последователно се прибавят разтвор на натриев тиосульфат (2 mL от 10% разтвор във вода) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 mL). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (2 x). Органичните фази се смесват, измиват се с наситен разтвор на луга, изсушават се (MgSO<sub>4</sub>), филтруват се и се концентрират. Остатъкът се пречиства посредством HPLC, давайки първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (62.7 mg, 51.6%): MS (ESI) 560.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (32.7 mg, 26.9%): MS (ESI) 560.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 176

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-

метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (64.4 mg, 50%): MS (ESI) 590.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (32.2 mg, 25.2%): MS (ESI) 590.0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 177

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (51.1 mg, 40%): MS (ESI) 590.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (41 mg, 32%): MS (ESI) 590.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 178

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер: MS

(ESI) 622.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер: MS (ESI) 622.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 179

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (78.6 mg, 63%): MS (ESI) 574.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (27.6 mg, 22%): MS (ESI) 574.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 180

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (41 mg, 33%): MS (ESI) 576.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (32.6 mg, 26%): MS (ESI) 576.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 181

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (28.5 mg, 23%): MS (ESI) 573.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (38.5 mg, 31%): MS (ESI) 573.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 182

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-хлоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 175c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 175c се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (63 mg, 51%): MS (ESI) 572.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (44.5 mg, 36%): MS (ESI) 572.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 183

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[1-(3-Метокси-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2g (1.60 g, 4.66 mmol) в 1,2-дихлороетан (50 ml) се прибавя P-NMM (2.56 g, 3.64 mmol/g) и 3-метокси-бензенсулфонилхлорид (1.15 g, 5.59 mmol). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ,

разтворът се филтрува. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.70 g, 71.1%): MS 535.8 (M+Na)<sup>+</sup>.

b.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 183a (1.70 g, 3.31 mmol) в метанол (22 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан) (22 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 3 часа разтворът се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Към разтвор на това бяло твърдо вещество (1.19 g, 2.64 mmol, 80%) в метанол (50 ml) се прибавя P-CO<sub>3</sub> (5.02 g, 2.63 mmol/g). След разклащане в продължение на 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.03 g, 2.49 mmol, 96%): MS 413.90 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 183b (0.11 g, 0.26 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) се прибавят бензофуран-2-карбоксилна киселина (64.69 mg, 0.399 mmol), 1-хидроксибензотриазол (61.1 g, 0.452 mmol) и P-EDC (0.532 g, 1 mmol/g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.355 g, 3.75 mmol/g). След разклащане допълнително още 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (103.5 mg, 70%): MS (ESI) 558.2 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-

бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 183c (103 mg, 0.19 mmol) в дихлорометан (4 mL) се прибавя реактив на Dess-Martin (157 mg, 0.37 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа към разтвора последователно се прибавят разтвор на натриев тиосулфат (2 mL от 10% разтвор във вода) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (2 mL). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (2 x). Органичните фази се смесват, измиват се с наситен разтвор на луга, изсушават се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтруват се и се концентрират. Остатъкът се пречиства посредством HPLC, давайки първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (76.2 mg, 73.6%): MS (ESI: 556.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (24.1 mg, 23.3%): MS (ESI) 556.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 184

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (33 mg, 31%): MS (ESI) 586.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуирац се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (35.2 mg, 32%): MS (ESI) 586.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 185

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-

метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (41 mg, 38%): MS (ESI) 586.4 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (39.5 mg, 36%): MS (ESI) 586.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 186

Получаване на 4,5-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина-  
{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-  
илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 618.4 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер.

#### Пример 187

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина-  
{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-  
метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (76 mg, 72%): MS (ESI) 570.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (23.2 mg, 22%): MS (ESI) 570.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 188

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (37 mg, 35%): MS (ESI) 572.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (31 mg, 29%): MS (ESI) 572.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 189

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (34 mg, 32%): MS (ESI) 569.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (38 mg, 38%): MS (ESI) 569.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 190

Получаване на хиноксалин-{(S)-1-[1-(3-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 183c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 183c се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством

HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (71 mg, 67%): MS (ESI) 568.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (27 mg, 24%): MS (ESI) 568.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 191

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиофен-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 168 с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (76 mg, 73%): MS (ESI) 532.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (25 mg, 23%) MS (ESI): 532.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 192

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[(2,2',4-тридеутеро)-3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 28с (0.03 g) в D<sub>2</sub>O:CD<sub>3</sub>OD (0.4:4 mL) се прибавя триетиламин (0.04 mL). Реакционната смес се загрява до кипене в продължение на 2 часа и след това се концентрира и изсушава във вакуум. Остатъкът се разтваря повторно в същата смес и се загрява до кипене в продължение на една нощ. Реакционната смес се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (5% метанол:дихлорометан), при което се получава съединението, посочено в заглавието (0.02 g): <sup>1</sup>H NMR: δ

1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.7 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 7.4-8.0 (m, 8H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 529 (M<sup>+</sup>, 45%).

Диастереомерната смес се разделя посредством HPLC до получаване на по-бързо елуиращия се диастереомер: MS(EI): 530 (M+H<sup>+</sup>, 100%) и по-бавно елуиращия се диастереомер: MS(EI): 530 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 193

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) 4-*трет*-Бутоксикарбониламино-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 2e (1.04 g, 3.92 mmol) в тетраhydroфуран се прибавя ди-*трет*-бутилдикарбонат (0.864 g). След разбъркване при стайна температура в продължение на 30 минути реакционната смес се разрежда с диетилетер и се екстрахира с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>. Органичният слой се изсушава над безводен Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством колона със силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто масло (0.963 g, 2.64 mmol, 67%). MS (ESI): 365.03 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) (3-Хидрокси-азепан-4-ил)-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 193a (0.963 g, 2.64 mmol) в етилацетат (16 ml) се прибавя 10% паладий върху въглен (500 mg). След разбъркване на разтвора при стайна температура в продължение на 48 часа сместа се филтрува през целит. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (0.529 g, 2.29 mmol, 87%): MS(ESI): 231.92 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) [3-Хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 193b (0.53, 2.29 mmol) в дихлорометан (20 ml) се прибавят триетиламин (232 mg) и пиридин-2-сулфонилхлорид (410 mg, 2.32 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 30 минути сместа се измива с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ . Органичният слой се изсушава, филтрува се, концентрира се и се пречиства в колона със силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество (0.58 g, 1.57 mmol, 68%): MS(ESI): 372.95 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) 4-Амино-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 193c (0.583 g, 1.57 mmol) в етилацетат (0.5 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан, 3.9 ml). След разбъркване на реакционната смес в продължение на 30 минути при стайна температура сместа се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се третира с NaOH и след това се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава, филтрува се и се концентрира, давайки жълто твърдо вещество (0.35 g, 1.28 mmol, 81%): MS (ESI) 272.93 (M+H)<sup>+</sup>.

e.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-мет-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 193d (19 mg, 0.070 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят N-Вос-изолевцин (24.5 mg, 0.10 mmol), 1-хидроксибензотриазол (16.1 mg, 0.12 mmol) и P-EDC (140 mg, 0.14 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ сместа се третира с PS-трисамин. След разклащане допълнително още 2 часа сместа се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество. MS (ESI) 484.97 (M+H)<sup>+</sup>.

f.) (S)-2-Амино-3-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 193e (34 mg, 0.07 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 ml) се прибавя HCl (4M в диоксан) (0.165 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 30 минути сместа се концентрира, давайки бяло твърдо вещество. Това бяло твърдо вещество се изпарява азеотропно с толуен, след което се третира с MP-карбонат (0.35 mmol) в метанол. След 4 часа разклащане сместа се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество: MS(ESI) 384.9 (M+H)<sup>+</sup>.

g.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 193f (27 mg, 0.070 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят 2-бензофуранкарбоксилна киселина (17.0 mg, 0.106 mmol), 1-хидроксибензотриазол (16.1 mg, 0.12 mmol) и P-EDC (140 mg, 0.14 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ сместа се третира с PS-трисамин. След разклащане допълнително още 2 часа сместа се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество: MS (ESI) 528.9 (M+H)<sup>+</sup>.

h.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 193 g (37 mg, 0.07 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml) се прибавя реактив на Dess-Martin (45 mg, 0.105 mmol). След разбъркване в продължение на 30 минути към реакционната смес се прибавят последователно разтвор на натриев тиосулфат (10% разтвор във вода, 0.50 ml) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (0.50 ml). След това сместа се

екстрахира с дихлорометан (2-кратно). Органичният слой се изсушава, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством HPLC, давайки двата диастереомера на съединението, посочено в заглавието под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 7 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5.5 mg): MS (ESI) 526.91 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 194

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-алфа-аминомаслена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 5 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg) MS(ESI) 543.8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 195

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-циклохексилаланин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 4.5 mg втори елуиращ се диастереомер: 4.5 mg): MS(ESI): 566.87 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 196

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-аланин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки

два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 5.5 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg).

#### Пример 197

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метансулфинил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 1(f) се използва с N-Вос-L-метионин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 3 mg, втори елуиращ се диастереомер: 3 mg). MS(ESI): 560.7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 198

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-метил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-глицин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 3 mg, втори елуиращ се диастереомер: 3 mg). MS(ESI): 470.81 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 199

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-норлевцин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 4 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg). MS(ESI): 526.85 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 200

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва с N-Вос-норвалин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуирац се диастереомер: 7.5 mg, втори елуирац се диастереомер: 3.5 mg). MS(ESI): 512.8 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 201

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-валин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуирац се диастереомер: 6 mg, втори елуирац се диастереомер: 4.5 mg). MS(ESI): 512.8 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 202

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-хидрокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-L-треонин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуирац се диастереомер: 3 mg, втори елуирац се диастереомер: 3 mg).

### Пример 203

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-фенилаланин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 5 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg). MS(ESI): 560.8 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 204

Получаване на 1-(бензофуран-2-карбонил)пиридин-2-карбоксилна киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че за етап 193e се използва N-Вос-L-пролин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 4 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg). MS(ESI): (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 205

Получаване на 3,4-диметокси-N-{(S)-1-[1-(4-метокси-бензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че бензилоксиацетилхлорид се замества с 3,4-диметокси-бензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Първ елуиращ се диастереомер: MS 576.4(M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.38 (t, 1H), 0.94 (d, 6H): MS 576.4 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 206

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-

метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че бензилоксиацетилхлорид се замества с 2-тиофен-карбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 572.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-7.68 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (t, 1H), 0.97 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 572.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 207

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 3,4-метилendioксибензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS 548.2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85-7.78 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.0 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 548.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 208

Получаване на (S)-2-(2-бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина [1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се

диастереомер: MS 548.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 0.96 (t, 6H): MS 548.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 209

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с бензо[b]тиофенкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 560.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-7.72 (m, 5H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.33-7.15 (m, 4H), 2.43 (t, 1H), 0.96 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 560.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 210

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-бензоил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-бензоил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амида от Пример 78с (0.2 g) в дихлорометан се прибавят бензоена киселина (0.12 g), HOBT (0.07 g) и EDC (0.99 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол:дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (0.2 g): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2

(m, 6H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.0-7.7 (m, 10H), 8.7 (m, 1H); MS(EI): 492 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

b.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-бензоил-3-оксоазепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-бензоил-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амида от Пример 210a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); MS(EI): 490 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

### Пример 211

Получаване на (S)-4-метил-2-(хинолин-8-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) (S)-4-Метил-2-(хинолин-8-сулфониламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 89a с това изключение, че 2-пиридинсулфонилхлорид се замества с 8-хинолинсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 576 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-(хинолин-8-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-4-метил-2-(хинолин-8-сулфониламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 211a, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.5-0.8 (m, 6H), 1.4-1.8 (m, 7H), 2.5 (m, 1H), 3.5-3.9 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.7-7.0 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.0 (m, 1H); MS(EI): 674 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 212

Получаване на (S)-4-метил-2-(нафтилен-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

a.) (S)-4-Метил-2-(нафтилен-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 89а с това изключение, че 2-пиридинсулфонилхлорид се замества с 2-нафтиленсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 575 (M+N<sup>+</sup>).

b.) (S)-4-Метил-2-(нафтилен-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва (S)-4-метил-2-(нафтилен-2-сулфониламино)-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 212а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.5-0.8 (m, 6H), 1.4-1.8 (m, 7H), 2.5 (m, 1H), 3.5-3.9 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.5-8.0 (m, 9H), 8.5-8.6 (m, 2H); MS(EI): 673 (M+N<sup>+</sup>, 100%).

## Пример 213

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 2-бензофуранкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 544.2.(M+N<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.25-7.06

(m, 5H), 2.43 (t, 1H), 0.95 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 544.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 214

Получаване на N-~~{(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-3,4-диметокси-бензамид~~

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 3,4-диметоксибензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 564.2.(M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.43 (t, 1H), 0.94 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 546.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 215

Получаване на ~~циклохексанкарбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид~~

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуоробензенсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с циклохексилкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 510.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.50 (t, 1H), 1.90-1.20 (m, 15H), 0.94 (t, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 510.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 216

Получаване на ~~(S)-2-(2-бензилокси-ацетиламино)-4-метил-~~

пентанова киселина [1-(метансулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с метансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 468.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.24 (m, 4H), 6.93-6.91 (m, 2H), 5.02-5.00 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 0.92 (t, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 468.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 217

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-ил карбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с метансулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с бензо[b]тиофенкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 480.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.78 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 0.97 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 480.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 218

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-ил карбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с метансулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с пиперонилкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 468.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-

7.24 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 0.95 (d, 6H). Втори елуирац се диастереомер: MS 468.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 219

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с метансулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 2-бензофуранкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуирац се диастереомер: MS 464.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (d, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 0.97 (d, 6H). Втори елуирац се диастереомер: MS 464.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 220

Получаване на N-[(S)-1-(1-метансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-3,4-диметокси-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с метансулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 3,4-диметоксибензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуирац се диастереомер: MS 484.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.94-6.88 (m, 3H), 6.58-6.55 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.89 (s, 3H), 0.95 (d, 6H). Втори елуирац се диастереомер: MS 484.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 221

Получаване на (S)-2-(2-бензилокси-ацетиламино)-4-метил-пентанова киселина[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 2-цианофенилсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 555.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 4.61-4.47 (m, 4H), 2.77 (t, 1H), 0.92 (t, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 555.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 222

Получаване на N-{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-4-метансулфонил-1-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 4-метансулфонилбензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 589.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.88 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.79 (t, 1H), 0.97 (t, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 589.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 223

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с бензо[b]тиофен-2-карбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 567.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 6H), 7.37-7.30 (m, 2H), 2.76 (t, 1H), 0.98 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 567.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 224

Получаване на бензо[1,3]диоксол-5-карбоксилна киселина-{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с пиперонилоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 555.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 2.77 (t, 1H), 0.97 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 555.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 225

Получаване на (S)-4-метил-2-[4-оксо-4-(4-фенокси-фенил)-бутириламино]-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиаксол-2-сулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 4-феноксифенил-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>) 635.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.99-7.94 (m, 4H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.23-6.95 (m, 7H), 6.20 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.77-4.72 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.85-3.80 (d, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 3H),

2.20-1.40 (m, 6H); и втория елуиращ се диастереомер: 0.96-0.92 (m, 6H); и втория елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 635.4.

#### Пример 226

Получаване на N-{(S)-1-[1-(2-циано-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-3,4-диметокси-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че се замества 4-метоксибензенсулфонилхлорид с 2-цианофенилсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид с 3,4-диметоксибензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 571.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.76 (t, 1H), 0.96 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 571.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 227

Получаване на циклохексанкарбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че бензилоксиацетилхлорид се замества с циклохексилкарбонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 522.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 2.40 (t, 1H), 1.90-1.20 (m, 16H), 0.92 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 522.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 228

Получаване на 4-метансулфонил-N-{(S)-1-[1-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-карбамоил]-3-метил-бутил}-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че бензилоксиацетилхлорид се замества с 4-метансулфонилбензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 594.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (d, 3H), 2.42 (t, 1H), 0.95 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 594.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 229

Получаване на 4-метансулфонил-N-~~{(S)-1-[4-флуоро-бензен-сулфонил]-3-оксо-азепан-4-карбамоил]-3-метил-бутил}~~-бензамид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуорофенилсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 4-метансулфонилбензоилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 582.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (s, 4H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 0.96 (d, 6H). Втори елуиращ се диастереомер: MS 582.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 230

Получаване на ~~{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-бутилкарбамоил}~~-карбамова киселина, бензилестер

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че бензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с N-карбобензилоксикарбонил-глицин се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 574.2; <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.60 (d, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 6.90 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 4H), 4.78-4.72 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 0.92 (m, 6H); и втория елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 574.2.

#### Пример 231

Получаване на (S)-2-[5-(4-метокси-фенил)-пентаноиламино]-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че бензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-(4-метоксифенил)пентанова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 573.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.59 (d, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, 2H), 6.89-6.81 (m, 3H), 5.90 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.79-4.74 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 3H), 1.75-1.45 (m, 10H), 0.96-0.95 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 573.4.

#### Пример 232

Получаване на (S)-2-[2-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-ацетиламино]-4-метилпентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че бензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с (3-бензилокси-4-метокси-фенил)оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 637.4; <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: 6.89-6.82 (m, 4H), 5.82 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 3H), 4.78-4.73 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.82-1.40 (m, 5H), 0.89 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 637.4.

### Пример 233

Получаване на 5,6-дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5,6-Дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5,6-дифлуоробензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (M+H<sup>+</sup>): 564.

б.) 5,6-Дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 233a, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 562; и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 562.

### Пример 234

Получаване на (S)-4-метил-2-(5-оксо-хексаноиламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 115 с това изключение, че 4-метоксибензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид и бензилоксиацетилхлорид се замества с 5-

оксо-хексаноилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер: MS 495.4 (M+H<sup>+</sup>); Втори елуиращ се диастереомер: MS 495.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 235

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

##### а.) 6-Метил-пиридин-2-сулфонилхлорид

Съединението, посочено в заглавието, се получава по подобен начин като този, описан в Пример 85а за получаването на 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид.

##### б.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестера от Пример 2g (1.0 g) в дихлорометан (20 mL) се прибавя наситен разтвор на натриев бикарбонат (50 mL). Към този разтвор се прибавя 6-метил-пиридин-2-сулфонилхлорид (6.44 mL от 0.13 g/mL разтвор в 9M HCl). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол: дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (1.2 g).

##### в.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 235а (1.2 g) в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на

реакцията и след това се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието (1 g).

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че се използва (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 235c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 542 ( $M^+$ ).

e.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 235d, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 8H); MS(EI); 540 ( $M^+$ , 100%).

### Пример 236

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина и (S)-2-амино-4-метил пентанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-

ил]-амида от Пример 28b се замества с (S)-2-амино-4-метилпентанова киселина [3-хидрокси-1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 235c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 572 ( $M^+$ ).

b.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 236a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (s, 3H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0, (m, 7H); MS(EI): 570 ( $M^+$ , 100%).

#### Пример 237

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 236a с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 556 ( $M^+$ ).

b.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-

метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 237а, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (s, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H); MS(EI): 564 ( $\text{M}^+$ , 100%).

### Пример 238

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 7-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества със 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

б.) 7-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 238а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Пример 239

Получаване на 5,6-Диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5,6-Диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5,6-диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 604 (M<sup>+</sup>).

б.) 5,6-Диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5,6-диметокси-бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 239a, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 602.9 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 240

Получаване на (R)-1-бензил-5-оксо-пиролидин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с (R)-1-бензил-5-оксо-пиролидин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 584.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.80-4.75 (d, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.89-3.80

(m, 3H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.46-1.44 (m, 10H), 0.95 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 584.4.

#### Пример 241

Получаване на (S)-1-бензил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че бензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с (S)-1-бензил-5-оксо-пирролидин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 584.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.22-5.18 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.80-4.75 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 2.71-1.38 (m, 12H), 0.97 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 584.4.

#### Пример 242

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклопропил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-циклопропилаланин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (пръв елуиращ се диастереомер: 8 mg, втори елуиращ се диастереомер: 8 mg): MS(ESI): 525 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 243

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-

метилсулфанил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пропил}-амид

Следват се процедурите от Примери 193e-g с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-L-метионин. Окислението на съединението от Пример 193g се извършва чрез прибавяне към алкохолното междинно съединение в диметилсулфоксиден разтворител (0.200 ml) на серен триоксид-пиридинов комплекс (34 mg, 0.211 mmol ) и триетиламин (0.077 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа сместа се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством HPLC, давайки два диастереомера от съединението, посочено в заглавието, под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 8 mg, втори елуиращ се диастереомер: 5 mg). MS(ESI): 545 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 244

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че се използва N-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(2-нафтил)-L-аланин, се получава съединението, посочено в заглавието, което се пречиства, давайки два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 5.3 mg, втори елуиращ се диастереомер: 3.3 mg): MS(ESI): 610.8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 245

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 236а с това изключение, че 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 564 (M<sup>+</sup>).

б.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 245а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (m, 3H) 2.7 (m, 1H), 3.8 (s, 1H); 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H); MS(EI): 562 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 246

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Примери 235b-c с това изключение, че 6-метил-пиридин-2-сулфонилхлорид се замества с 3-метил-пиридин-2-сулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 399 (M<sup>+</sup>).

б.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Към разтвор на (S)-2-амино-4-метил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амида от Пример 246а (0.25 g) в дихлорометан се прибавят тиено[3,2-*b*]тиофен (0.10 g), триетиламин (0.12 mL), HOBT (0.085 g) и EDC (0.12 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография (5% метанол: дихлорометан) дават съединението, посочено в заглавието (0.18 g): MS(EI) 564 (M<sup>+</sup>).

с.) Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 245а, се получава съединението, посочено в заглавието: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (m, 3H) 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H); 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.4 (m, 1H); MS(EI): 562 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 247

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 246с с това изключение, че тиено[3,2-*b*]тиофен се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 556 (M<sup>+</sup>).

b.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 247a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (d, 3H), 2.6 (m, 3H), 3.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.4 (m, 1H); MS(EI): 554 ( $\text{M}^+$ , 100%).

#### Пример 248

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

a.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 246c с това изключение, че тиено[3,2-*b*]тиофен се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(EI) 572 ( $\text{M}^+$ ).

b.) 5-Метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(3-метил-пиридин-2-сулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амида от Пример 247a, се получава съединението, посочено в заглавието:  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.0 (m,

6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.6 (d, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H); 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 7.4-8.0 (m, 6H), 8.4 (m, 1H); MS(EI): 570 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### Пример 249

Получаване на 5,6-дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

а.) 5,6-Дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 85с с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5,6-дифлуоробензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 580.9 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5,6-Дифлуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 249а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 578.87 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 250

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

а.) 4-((S)-2-*трет*-Бутоксикарбониламино-3-циклохексилпроприониламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 2е (3.2 g, 12.2 mmol) в диметилформаид (35 mL) се прибавят N-Вос-циклохексилаланин

(3.3 g), HOBT (1.8 g) и EDC (2.56 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография на остатъка (65% хексани:етилацетат) дава 5.5 g от съединението, посочено в заглавието.

b.) [(S)-Циклохексил-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-етил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 250a (5.5 g) в етилацетат:метанол (185 mL:40 mL) се прибавя 10% Pd/C. Тази смес се разбърква във водородна атмосфера, докато се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува и се концентрира, при което се получават 3.75 g от съединението, посочено в заглавието.

c.) {(S)-2-Циклохексил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 250b (1.0 g, 1.91 mmol) в дихлорометан (5 mL) се прибавя вода (10 mL) и натриев бикарбонат (1 g). Към тази смес на капки се прибавя 2-пиридинсулфонилхлорид (0.55 g в 5 mL дихлорометан). Сместа се разбърква в продължение на 20 минути и след това органичният слой се разделя и се измива с вода и луга, изсушава се, филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография (2% метанол: дихлорометан) на остатъка дава 1.0 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 525 (M+H<sup>+</sup>).

d.) (S)-2-Амино-3-циклохексил-N-[3-хидрокси-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-пропионамид

Към разтвор на съединението от Пример 250c (1.0 g) в метанол (10 mL) се прибавя HCl (10 mL 4M HCl в диоксан). Реакционната смес се разбърква до пълно изчерпване на изходното вещество и след това се концентрира. Остатъкът се изпарява

азеотропно с толуен, след което се измива с етер, при което се получават 0.95 g от съединението, посочено в заглавието.

e.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина  
 {(S)-2-циклохексил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 250d (0.20 g, 0.4 mmol) в диметилформаид (0.5 mL) се прибавят диизопропилетил-амин (0.16 mL), HOBT (0.06 g), EDC (0.084 g) и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина (0.11 g). Реакционната смес се разбърква до пълно изчерпване на изходното вещество. Обработването и колонната хроматография (4% метанол: дихлорометан) дават 0.23 g от съединението, посочено в заглавието.

f.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина  
 {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75d с това изключение, че се използва съединението от Пример 250e, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава първия елуирац се диастереомер (52 mg): MS (ESI) 661.4 и втория елуирац се диастереомер (45.8 mg): MS (ESI) 661.6.

#### Пример 251

Получаване на 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина  
{(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 250e-f с това изключение, че 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроената киселина от Пример 250e се замества с 5-(4-хлорофенил)-2-фууроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава първия елуирац се

диастереомер (57 mg): MS (ESI) 627.4 и втория елуиращ се диастереомер (53 mg): MS (ESI) 627.4.

#### Пример 252

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[6-метил-3-оксо-1-(пиридин-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 92 с това изключение, че 2,2-диметил-4-пентенал се замества с 2-метил-4-пентенал, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Първ елуиращ се диастереомер; MS (M+N<sup>+</sup>): 541.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.71-8.66 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.67-7.29 (m, 5H), 7.15-6.92 (m, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.82-4.47 (m, 2H), 3.97-3.78 (m, 1H), 3.65-2.98 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.20-1.55 (m, 3H), 1.22-1.19 (m, 3H), 1.00-0.86 (m, 9H).

#### Пример 253

Получаване на 5-(4-хлоро-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 250c-f с това изключение, че 2-пиридинсулфонилхлорида от Пример 250c се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фуроената киселина от Пример 250e се замества с 5-(4-хлорофенил)-2-фуроена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава първия елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 643.4 и втория елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 643.2.

#### Пример 254

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 250с-f с това изключение, че 2-пиридинсулфонилхлорида от Пример 250с се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава първия елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 677.2 и втория елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 677.4.

#### Пример 255

Получаване на 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 5-флуоробензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 547 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 255а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 544.9 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 256

Получаване на 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-циклохексил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 250с-f с това изключение, че 2-пиридинсулфонилхлорида от Пример 250с се

замества с 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фуруената киселина от Пример 250е се замества с 5,6-диметоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава първия елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 643.4 и втория елуиращ се диастереомер: MS (ESI) 643.2.

#### Пример 257

Получаване на 5,5-бис-(4-метокси-фенил)-пент-4-еноена киселина  
{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че тиазол-2-сулфонилхлорид се замества с 2-пиридилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5,5-бис-(4-метокси-фенил)-пент-4-еноена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Първ елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>) 677.4; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.27-6.77 (m, 10H), 6.00-5.87 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.76-4.72 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.70-1.35 (m, 12H), 0.91 (d, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 677.4.

#### Пример 258

Получаване на хинолин-8-карбоксилна киселина  
{(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

а.) 4-Амино-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-3-ол

Към разтвор на съединението от Пример 193с (1.5 g) в метанол (10 mL) се прибавя HCl (10 mL 4M HCl в диоксан).

Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ и след това се концентрира до получаване на 1.2 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество.

b.) {(S)-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-нафтилен-2-ил-етил}-карбамова киселина *трет-*бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 258a (225 mg) в дихлорометан се прибавят TEA (0.15 mL), HOBT (99 mg), EDC (140 mg) и N-Вос-L-2-нафтилаланин (230 mg). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография на остатъка (3% метанол:дихлорометан) дават 0.35 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 569 (M+H<sup>+</sup>).

c.) (S)-2-Амино-N-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-3-нафтилен-2-ил-пропионамид

Към разтвор на съединението от Пример 258b (0.35 g) в метанол (5 mL) се прибавя HCl (5 mL 4M HCl в диоксан). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията според TLC анализ и след това се концентрира до получаване на 0.31 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество.

d.) Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 258c (131 mg) в дихлорометан се прибавят TEA, HOBT (39 mg), EDC (55 mg) и хинолин-8-карбоксилна киселина (51 mg). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията. Обработването и колонната хроматография на остатъка (5% метанол:дихлорометан) дават 0.35 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 574 (M+H<sup>+</sup>).

е.) Хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 258d, се получава съединението, посочено в заглавието.

#### Пример 259

Получаване на нафтилен-1-карбоксилна киселина {(S)-2-нафтилен-2-ил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следват процедурите от Примери 258d-e с това изключение, че хинолин-8-карбоксилна киселина се замества с 1-нафтоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

#### Пример 260

Получаване на хинолин-8-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}-амид

Като се следват процедурите от Примери 258a-e с това изключение, че N-Вос-L-2-нафтилаланин се замества с N-Вос-фенилаланин, се получава съединението, посочено в заглавието.

#### Пример 261

Получаване на нафтхиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 28b-c с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1,6-нафтхиридин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

#### Пример 262

Получаване на нафтилен-1-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 260 с това изключение, че хиолин-8-карбоксилна киселина се замества с 1-нафтоена киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

### Пример 263

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(циклохексил-проприонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) 4-{(S)-2-[(3-Метилбензофуран-2-карбонил)-амино]-4-метилпентаноиламино}-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 72а (1.2 g, 2.67 mmol) се прибавят EDC (0.56 g), HOBT (0.36 g), TEA (0.67 g) и 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина (0.47 g). Реакционната смес се разбърква, докато се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Обработването и колонната хроматографията (4:1 хексани:етилацетат) дават 1.05 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 536 (M+H<sup>+</sup>).

б.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 2g с това изключение, че се използва съединението от Пример 263а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 402 (M+H<sup>+</sup>).

в.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(циклохексил-проприонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 263а с това изключение, че се използва съединението от Пример 263б и 3-метилбензофуран-2-карбоксилната киселина се замества с 3-циклохексилпропионова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 540 (M+H<sup>+</sup>).

d.) 3-Метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(циклохексил-проприонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 1i с това изключение, че се използва съединението от Пример 263c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 538 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 264

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(4-метил-пентаноил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 263c-d с това изключение, че 3-циклохексилпропионова киселина се замества с 4-метилпентанова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 498 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 265

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-карбонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 263c-d с това изключение, че 3-циклохексилпропионова киселина се замества с N-оксид на пиколинова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS (ESI) 498 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 266

Получаване на (S)-ацетиламино-4-метил-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Като се следва процедурата от Пример 75c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с оцетна киселина се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>) 425.2; <sup>1</sup>H NMR (400 Hz,

CDCl<sub>3</sub>): • 8.69 (d, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.90-1.40 (m, 5H), 0.95 (m, 6H); и втория елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 425.2

### Пример 267

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}-амид

a.) 4-((S)-2-*трет*-Бутоксикарбониламино-хексаноиламино)-3-  
 хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разбъркван разтвор на аминокатола от Пример 2e (200 mg, 0.74 mmol) в диметилформаид (4 ml) се прибавят N-Вос-норлевцин (175 mg, 0.76 mmol), EDC-HCl (145 mg, 0.76 mmol) и 1-хидроксибензотриазол (21 mg, 0.16 mmol). Остава се реакцията да протече в продължение на една нощ при стайна температура. На следващата сутрин сместа се разрежда с етилацетат, измива се с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O и луга. Изсушава се над MgSO<sub>4</sub>, филтрува се и се пречиства посредством колонна хроматография, като се получават 300 mg от съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 478.11 (M+H)<sup>+</sup>.

b.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-пентил]-карбамова  
 киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 267a (300 mg, 0.63 mmol) в етилацетат (5 ml) се прибавя 10% паладий върху въглен (160 mg) и H<sub>2</sub> от напълнен балон. След разбъркване на разтвора при стайна температура в продължение на 48 часа сместа се филтрува през целит. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (сурово, 161 mg, 0.47 mmol): MS(ESI): 344.19 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-  
 илкарбамоил]-пентил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 267b (161 mg, 0.47 mmol) в дихлорометан (6 ml) се прибавя триетиламин (0.065 ml, 0.47 mmol) и пиридин-2-сулфонилхлорид (83 mg, 0.47 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 1 час сместа се измива с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ . Органичният слой се изсушава, филтрува се, концентрира се и се пречиства в колона със силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието (142 mg, 0.29 mmol): MS(ESI): 485.10 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) (S)-2-Амино-хексанова киселина [3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 267c (142 mg, 0.29 mmol) в етилацетат се прибавя HCl (4M в диоксан) (0.760 ml, 3.0 mmol). След разбъркване на реакционната смес в продължение на 1 час при стайна температура сместа се концентрира, давайки бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се изпарява азеотропно с толуен двукратно на ротационен изпарител, след което се третира със свързан със смола карбонат (1.47 mmol) в метанол и се поставя на клатачно съоръжение. След 4 часа суспензията се филтрува и се концентрира, давайки 104 mg суров продукт: MS (ESI) 385.08 (M+H)<sup>+</sup>.

e.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 267d (104 mg, 0.27 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят хиналдова киселина (47 mg, 0.27 mmol), 1-хидроксибензотриазол (7.4, 0.055 mmol) и EDC-HCl (52 mg, 0.27 mmol) в диметилформаид (2 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на една нощ сместа се разрежда с етилацетат, измива се с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  и с  $\text{H}_2\text{O}$ , изсушава се над  $\text{MgSO}_4$  и се филтрува, при което се получават 172 mg суров продукт: MS(ESI) 539.90 (M+H)<sup>+</sup>.

f.) Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-пентил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 267e (172 mg сурово, 0.32 mmol) в 1 ml диметилсулфоксид се прибавя серен триоксид-пиридинов комплекс (260 mg, 1.6 mmol) и триетиламин (0.88 ml, 3.2 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на два часа сместа се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством HPLC, давайки два диастереомера от съединението, посочено в заглавието под формата на твърди вещества (първи: 40 mg; втори: 43 mg): MS(ESI) 537.86 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 268

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(циклохексил-проприонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 263a-d с това изключение, че 3-метилбензофуран-2-карбоксилната киселина от Пример 263a се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 524 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 269

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(4-метил-пентаноил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват процедурите от Пример 263a-d с това изключение, че 3-метилбензофуран-2-карбоксилната киселина от Пример 263a се замества с бензофуран-2-карбоксилна киселина и циклохексилпропионовата киселина се замества с 5-метилпентанова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ESI) 484 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример 270

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-2-фенил-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 267a-f с това изключение, че N-Вос-норлевцина от етап 267a се замества с N-Вос-фенилаланин, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на сместа посредством HPLC дава два диастереомера под формата на твърди вещества (първ елуиращ се диастереомер: 20.5 mg; втори елуиращ се диастереомер: 27 mg): MS(ESI) 571.95 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 271

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-бензилокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 193e-h с това изключение, че в етап 193e се използва N-Вос-О-бензил-L-серин, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от дистереомери. Към разтвор на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-бензилокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид (90 mg) в етилацетат (2 mL) се прибавя 10% Pd/C (50 mg). След хидрогенолиза на приблизително 50% от изходния бензилетер реакционната смес се филтрува и се концентрира. Пречистването на тази 4-компонентна смес посредством HPLC дава първия елуиращ се диастереомер на съединението, посочено в заглавието (1 mg) и втория елуиращ се диастереомер на съединението, посочено в заглавието (0.3 mg): MS(ESI): 590.94(M+H)<sup>+</sup>. Допълнително се изолират също така двата отделни диастереомера на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-хидрокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-

4-илкарбамоил]-етил}-амида, както е описано по-долу в Пример 272.

#### Пример 272

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-2-хидрокси-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-етил}-амид

Съединението, посочено в заглавието, се получава, както е разгледано по-горе в Пример 271. Пречистването на сместа посредством HPLC дава двата диастереомера в твърда форма (първ елуиращ се диастереомер: 1.6 mg; втори елуиращ се диастереомер 2.1 mg): MS(ESI): 500.9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 273

Получаване на 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с 5-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (144.3 mg, 85.1%): MS (ESI) 563.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (16.9 mg, 10.0%) MS (ESI): 563.0 (M+H)<sup>+</sup>

#### Пример 274

Получаване на 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с 7-метоксибензофуран-2-карбоксилна киселина, се

получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (75 mg, 47%): MS (ESI) 563.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (57 mg, 35%): MS (ESI) 563.0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 275

Получаване на 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с 3-метилбензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (69.5 mg, 42%): MS (ESI) 547.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (65 mg, 40%): MS (ESI) 547.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 276

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75c се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (79.5 mg, 48%): MS (ESI) 549.3 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (50.5 mg, 31%): MS (ESI) 549.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 277

Получаване на 1-метил-1H-индол-2-карбоксилна киселина {(S)-3-

метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75с-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75с се замества с 1-метил-индол-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (75 mg, 47%): MS (ESI) 563.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (57 mg, 35%): MS (ESI) 563.0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 278

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(тиазол-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид

Като се следва процедурата от Пример 75с-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилната киселина от етап 75с се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, което се разделя посредством HPLC, даваща първия елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (126 mg, 77%): MS (ESI) 545.2 (M+H)<sup>+</sup> и втория елуиращ се диастереомер под формата на бяло твърдо вещество (25 mg, 15%): MS (ESI) 545.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 279

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 75 с това изключение, че бензенсулфонилхлорид се замества с 4-флуорофенилсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-хинолин-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието. Остатъкът се пречиства посредством HPLC. Пръв

елуиращ се диастереомер; MS (M+H<sup>+</sup>): 555.2; <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): .8.62 (d, 1H), 8.34-8.23 (q, 2H) 8.19-8.17 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.66-7.64 (t, 1H), 7.25-7.07 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.58-4.53 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.46-3.42 (d, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 1.03-1.01 (m, 6H); и втори елуиращ се диастереомер: MS (M+H<sup>+</sup>): 555.4.

### Пример 280

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

a.) Алил-пент-4-енил-карбамова киселина бензилестер

Към суспензия от NaN (1.83 g, 76.33 mmol от 90% NaN) в диметилформамид на капки се прибавя алилкарбамова киселина бензилестер (7.3 g, 38.2 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на приблизително 10 минути и след това се прибавя на капки 5-бромо-1-пентен (6.78 mL, 57.24 mmol). Реакционната смес се загрява до 40°C в продължение на около 4 часа и след това се разделя между дихлорометан и вода. Органичният слой се измива с вода (2 x) и с луга, изсушава се (MgSO<sub>4</sub>), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (10% етилацетат:хексани) дава 10.3 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на масло: MS(ES) 260 (M+H<sup>+</sup>).

b.) 2,3,4,7-Тетрахидро-азепин-1-карбоксилна киселина, бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280a (50 g) в дихлорометан се прибавя бис(трициклохексилфосфин)бензилидин-рутений(IV) дихлорид (5.0 g). Реакционната смес се загрява при кипене до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Реакционната смес се концентрира във вакуум. Колонната хроматография на остатъка (50% дихлорометан:хексани) дава 35 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 232 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 8-Окса-3-аза-бицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилна киселина  
бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280b (35 g, 1.5 mol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавя m-CPBA (78 g, 0.45 mol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура и след това се филтрува за отстраняване на твърдите вещества. Филтратът се измива с вода и наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  (неколкократно). Органичният слой се изсушава ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира, давайки 35 g от съединението, посочено в заглавието, което е достатъчно чисто, за да се използва в следващия етап: MS(ES) 248 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 270 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

d.) 4-Азидо-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на епоксида от Пример 280c (2.0 g, 8.1 mmol) в метанол:вода (8:1 разтвор) се прибавя  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.29 g, 24.3 mmol) и натриев азид (1.58 g, 24.30 mmol). Реакционната смес се загрева до  $40^\circ\text{C}$ , докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходния епоксид. Основната част от разтворителя се отстранява във вакуум и оставащият разтвор се разделя между етилацетат и буфер рН 4. Органичният слой се измива с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , вода и луга и се изсушава ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография (20% етилацетат:хексани) на остатъка дава 1.3 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 291 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) плюс 0.14 g транс-4-хидрокси-3-азидо-хексахидро-1H-азепин.

e.) 4-Амино-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на азидоалкохола от Пример 280d (1.1 g, 3.79 mmol) в метанол се прибавя триетиламин (1.5 mL, 11.37 mmol) и 1,3-пропандитиол (1.1 mL, 11.37 mmol). Реакционната смес се разбърква, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на

изходното вещество и след това реакционната смес се концентрира във вакуум. Колонната хроматография на остатъка (20% метанол: дихлорометан) дава 0.72 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 265 (M+H<sup>+</sup>).

f.) 4-((S)-2-*трет*-Бутоксикарбониламино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на аминокиселината от Пример 280e (720 mg, 2.72 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят EDC (521 mg), HOBT (368 mg) и N-Вослевцин (630 mg). Реакционната смес се държи при стайна температура, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се измива с 1N HCl, наситен разтвор на K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, вода и луга, изсушава се (MgSO<sub>4</sub>), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка (3% метанол:дихлорометан) дава 1.0 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 478 (M+H<sup>+</sup>).

g.) [(S)-1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280f (1.0 g) и 10% Pd/C (каталитично) в етилацетат:метанол (2:1 разтвор) се поставя балон с водород. Реакционната смес се разбърква, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува за отстраняване на катализатора и филтратът се концентрира, при което се получават 0.82 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 344 (M+H<sup>+</sup>).

h.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина [1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 280g (0.2 g) в дихлороетан (20 mL) се прибавя *p*-NMM (0.32 g) и 3-флуоробензенсулфонилхлорид (0.11 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се определя с MS

анализ и след това се филтрува и концентрира. Остатъкът се разтваря в метанол (10 mL) и се прибавя 4M HCl в диоксан (10 mL). Реакционната смес се държи при стайна температура до пълно изчерпване на изходното вещество и след това се концентрира. Остатъкът се разтваря в метанол и след това се прибавя р-карбонатна смола. Сместа се разклаща при стайна температура в продължение на 4 часа, след което се филтрува и се концентрира до получаване на 0.64 g от съединението, посочено в заглавието.

i.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 280h (0.15 g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.56 mmol), HOBT (0.09 mg) и p-EDC (0.75 mg). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ, след което се прибавя трисамин (0.50 g) и се разбърква допълнително още 1.5 часа. Реакционната смес се филтрува и се концентрира, при което се получава съединението, посочено в заглавието.

j.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 280i (0.3 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавя перйодинан на Dess-Martin (0.25 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се определя с MS анализ. Обработването и HPLC хроматографията дават диастереомер 1: MS(ES) 543.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 543.2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 281

Получаване на (S)-4-метил-2-(3-пиперидин-1-ил-пропаноиламино)-пентанова киселина [3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-

амид

Като се следват общите процедури от Примери 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1-пиперидинпропионова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 521.9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 282

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[(4-етилбензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 4-етилбензенсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: Разделянето на диастереомерите дава диастереомер 1 MS(ES) 554.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 554.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 283

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

а.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280f (7.32 g) в метанол се прибавя 4M HCl в диоксан (38 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията и след това се концентрира, давайки 6.9 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество.

б.) 3-Хидрокси-4-[(S)-4-метил-2-({1-[5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил]-метаноил}-амино)-пентаноиламино]азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на съединението от Пример 283а (1.2 g) в дихлорометан се прибавят TEA (0.93 mL), EDC (0.56 g), HOBT (0.36 g) и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина (0.68 g). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография дават 1.35 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ES) 616 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) 5-[3-(Трифлуорометил)фенил]-фуран-2-карбоксилна киселина  
[(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Към разтвор на съединението от Пример 283b (1.3 g) в етилацетат:метанол (20 mL от смес 8:1) се прибавя 10% PdC. Сместа се разбърква под балон с водороден газ, докато с TLC анализ се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Реакционната смес се филтрува и се концентрира до получаване на 0.96 g от съединението, посочено в заглавието, което се зползва направо в следващата реакция без допълнително пречистване.

д.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина  
((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-1-[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 283с (0.3 g) в дихлорометан се прибавят TEA (0.22 mL), EDC (0.13 g), HOBT (0.8 g) и N-оксид на пиколинова киселина (0.09 g). Реакционната смес се разбърква при стайна температура до завършване на реакцията, което се установява с TLC анализ. Обработването и колонната хроматография дават 0.16 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ES) 603 (M+H)<sup>+</sup>.

е.) 5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина  
((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 283d (0.15 g) в диметилсулфоксид (1.5 mL) се прибавят ТЕА (0.37 mL) и пиридин-сернотриоксиден комплекс (0.21 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се определя с LCMS. Обработването и колонната хроматография (10% метанол: дихлорометан) дават 0.12 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ES) 601 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 284

Получаване на бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[-окси-пиридин-2-ил]-метаноил}-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват общите процедури от Примери 283b-e с това изключение, че 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 511 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 285

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 283b-e с това изключение, че N-оксид на пиколинова киселина се замества с 3-циклохексилпропионова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 618 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

### Пример 286

Получаване на бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 283b-e с това изключение, че N-оксид на пиколинова киселина се замества с 3-циклохексилпропионова киселина и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 528 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

### Пример 287

Получаване на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 283b-e с това изключение, че N-оксид на пиколинова киселина се замества с 4-метил-пентанова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 578 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

### Пример 288

Получаване на бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 283b-e с това изключение, че N-оксид на пиколинова киселина се замества с 4-метил-пентанова киселина и 5-[3-(трифлуорометил)фенил]-2-фууроена киселина се замества с пиперонилова киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 488 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 289

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ~~{(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид~~

Като се следват общите процедури от Примери 280h-j с това изключение, че 3-флуоросулфонилхлорид се замества с пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 491.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 290

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ~~[(S)-1-[3-оксо-1-(етансулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил]-амид~~

Като се следват общите процедури от Примери 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 477.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 477.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 291

Получаване на 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина ~~{(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид~~

а.) {(S)-1-[3-Хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет-бутилестер*

Получаване на 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид: Към разтвор на 2-меркаптопиридин-N-оксид (2.23 g, 17.55 mmol) в 9M HCl (33 mL) с температура 0°C се пропуска хлорен газ в продължение на около 90 минути. Разтвореният хлор се отстранява във вакуум при 0°C.

Към разтвор на [(S)-1-(3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамовата киселина *трет*-бутилестер от Пример 280g (2.5 g, 7.28 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) и наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub> (400 mL) на капки на порции се прибавя разтвор на 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид (27 mL, 102 mg/mL). По време на прибавянето се добавя допълнително количество наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub> с цел да се поддържа рН около 8-9. Когато завърши прибавянето на сулфонилхлорида, реакционната смес се разбърква още един час и след това органичният слой се отстранява и се измива с луга. Органичният слой се изпарява и остатъкът се хроматографира (5% метанол:дихлорометан), при което се получават 2.5 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ES) 500 (M+H<sup>+</sup>).

b.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разтвор на {(S)-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестера от Пример 291a (2.0 g) в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1.5 часа и след това се концентрира до получаване на 1.8 g от съединението, посочено в заглавието: MS (ES) 400 (M+H<sup>+</sup>).

c.) 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 291b (0.30 g) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  се прибавят 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.11 g), EDC (0.13 g), HOBT (0.086 g) и TEA (0.22 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се определя с LCMS, и след това се разрежда с етилацетат и се измива с вода, с наситен разтвор на  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , с 1N HCl и с луга, изсушава се ( $\text{MgSO}_4$ ), филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография (10% метанол:дихлорометан) на остатъка дава 0.27 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 563 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

d.) 5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 291c (0.19 g) в диметилсулфоксид (1.5 mL) се прибавя серен триоксид-пиридинов комплекс (0.26 g). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията, което се определя с LCMS, и след това се разрежда с етилацетат и се измива с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  и с луга, изсушава се, филтрува се и се концентрира. Колонната хроматография на остатъка дава 0.15 g от съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 561 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 292

Получаване на 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-флуоро-3-метил бензофуран-2-карбоксилна киселина, се

получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 575 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 293

Получаване на 6-флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 6-флуоро-3-метил бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 575 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 294

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(R)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 280f-i с това изключение, че N-Вос-L-левцин се замества с N-Вос-D-левцин, 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид-N-оксид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 556 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 295

Получаване на 3-метил-фуоро[3,2-b]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-

илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 558 (M+N)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 296

Получаване на 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 574.5 (M+N)<sup>+</sup> и диастереомер 2: 574.5 (M+N)<sup>+</sup>.

#### Пример 297

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 557.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: 557.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 298

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 559.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: 559.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 299

Получаване на 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензен-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 507.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: 507.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 300

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 554.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 545.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 301

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 302

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 555.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 555.4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 303

Получаване на тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 509.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 509.2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 304

Получаване на 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 523.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 523.4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 305

Получаване на 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че се замества бензофуран-2-карбоксилна киселина с 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава

съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 507.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 507.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 306

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензен-сулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 491.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 307

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензен-сулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 493.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 493.4 (M+H<sup>+</sup>).

### Пример 308

Получаване на 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 441.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 441.2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 309

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 488.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 310

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид се получава

съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 499.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 499.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 311

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 489.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 489.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 312

Получаване на тιοфен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тιοфен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 443.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 443.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 313

Получаване на 5-метил-тιοфен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-

етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с етансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 457.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 457.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 314

Получаване на 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 521.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 521.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 315

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензен-

сулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 505.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 505.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 316

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 507.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 507.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 317

Получаване на 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-фуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 455.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 455.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 318

Получаване на 2,5-диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2,5-диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 469.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 469.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 319

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 320

Получаване на тиено[3,2-b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-

оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 513.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 513.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 321

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 503.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 503.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 322

Получаване на тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид

се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 457.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 457.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 323

Получаване на 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 280h-j с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-пропансулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 471.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 471.4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 324

Получаване на 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 565.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 325

Получаване на 3,5-диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3,5-диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 571 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 326

Получаване на 3-етил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-етил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 571 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 327

Получаване на 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина,

се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 328

Получаване на 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил-карбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 607 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 329

Получаване на 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1 и диастереомер 2.

#### Пример 330

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1,3-диметил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) 4-(2-*трет*-Бутоксикарбониламино-2,4-диметил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина бензилестер

Към разтвор на N-[(1,1-диметилетокси)карбонил]-2-метил-(d,l)-левцин (3.0 g) в метиленхлорид се прибавят EDC (2.34 g), HOBT (1.65 g), Et<sub>3</sub>N (1.7 ml) и съединението от Пример 1e (3.23 g). След разбъркване при стайна температура в продължение на една нощ сместа се измива с 0.1N HCl, с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, с H<sub>2</sub>O и с луга. Органичният слой се концентрира и остатъкът се пречиства посредством бърза колонната хроматография при елуиране с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH (95:5), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (4.0 g, 66.6%). MS: 492.4 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) [1-(3-Хидрокси-азепан-4-илкарбамоил)-1,3-диметил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 330(a) (3.04 g, 8.00 mmol) в етилацетат (50 mL) се прибавя 10% паладий върху въглен (1.5 g). След разбъркване при стайна температура във водородна атмосфера в продължение на 16 часа сместа се филтрува през целит. Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто масло (1.97 g, 100%). MS (ESI): 358.4 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) {-[3-Хидрокси-1-(1-хидрокси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-1,3-диметил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

2-Меркаптан-N-оксид (1.25 g) се разтваря в концентрирана HCl (5.5 ml). След охлаждане до 0°C се прибавя вода (3 ml). През разтвора в продължение на 1.5 часа се пропуска Cl<sub>2</sub> газ. Водният разтвор се екстрахира със студен CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, след което смесените

органични слоеве се измиват с наситен разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  и с луга. Към разтвор на съединението от Пример 330b (1.20 g) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 ml) в 1,2-дихлороетан (10 ml) се прибавя прясно приготвения по-горе при  $0^\circ\text{C}$  сулфонилхлорид. Разбъркването се поддържа в продължение на 1 час, след което реакционната смес се измива с луга, изсушава се над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрира се и се пречиства чрез бърза колонна хроматография при елуиране с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$  (95:5). Филтратът се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.2 g, 70%). MS: 515.4 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) 2-Амино-2,4-диметил-пентанова киселина [3-хидрокси-1-(хидрокси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 330c (1.0 g, 2.04 mmol) в метанол (10 ml) се прибавя  $\text{HCl}$  (4M в диоксан) (10 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 3 часа разтворът се концентрира до получаване на бяло твърдо вещество. Към разтвор на това бяло твърдо вещество (0.81 g, 1.53 mmol, 75%) в метанол (30 ml) се прибавя  $\text{P-CO}_3$  (2.9 g, 2.63 mmol/g). След разклащане в продължение на 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.57 g, 1.45 mmol, 95%). MS: 415.4 (M+H)<sup>+</sup>.

e.) 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1,3-диметил-1-[3-хидрокси-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 330d (0.150 g, 0.448 mmol) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) се прибавят 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина (0.109 g), 1-хидроксибензотриазол (0.106g, 0.762 mmol) и  $\text{P-EDC}$  (0.85 g, 1 mmol/g) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). След

разклащане при стайна температура в продължение на една нощ разтворът се третира с трисамин (0.589 g, 3.75 mmol/g). След разклащане допълнително още 2 часа разтворът се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (166.7 mg, 70%). MS (ESI): 573.2(M+H)<sup>+</sup>.

f.) 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1,3-диметил-1-[3-оксо-1-(окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Към разбъркван разтвор на съединението от Пример 330e (140.7 mg, 0.245 mmol) в диметилсулфоксид (2 mL) се прибавят Py-SO<sub>3</sub> (155.7 mg, 0.98 mmol) и Et<sub>3</sub>N (0.27 ml, 1.96 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа се прибавят наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub> и етилацетат за дезактивиране на реакционната смес. Органичният слой се измива с луга, изсушава се над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез бърза колона хроматография при елуиране с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH (95:5), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (69.9 mg, 50.8%). MS (ESI): 571.2(M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 331

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

a.) [(S)-1-(3-Хидрокси-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280g (1.0 g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавят α-хинолинкарбалдехид (0.68 g) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.2 g). Обработването и колонната хроматография (6% метанол: дихлорометан) дават 1.4 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 485 (M+H)<sup>+</sup>.

b.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина (3-хидрокси-1-хинолин-2-метил-азепан-4-ил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 331a (1.4 g) в метанол (20 mL) се прибавя 4M HCl в диоксан (20 mL). Реакционната смес се разбърква до завършване на реакцията и след това се концентрира до получаване на 1.3 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 385 (M+H)<sup>+</sup>.

c.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-хидрокси-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Пример 291c с това изключение, че се използва съединението от Пример 331b и бензофуран-2-карбоксилна киселина на мястото на 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 545 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Пример 291d с това изключение, че се използва съединението от Пример 332c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 543 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 332

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 331c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 333

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-3-

метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-  
бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 33 1c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 334

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-  
{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-  
илкарбамоил}-бутил)-амид

а.) ((S)-1-{3-Хидрокси-1-[1-(толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-  
азепан-4-илкарбамоил}-3-метил-бутил)-карбамова киселина  
*трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280g (1.0 g) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> се прибавя о-толуенсулфонилизотиоцианат (0.68 g). Реакционната смес се разбърква, докато се установи пълно изчерпване на изходното вещество. Обработването и колонната хроматография (6% метанол:дихлорометан) дават 1.28 g от съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

б.) (S)-2-Амино-4-метил-пентанова киселина {3-хидрокси-1-[1-  
(толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-ил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280g с това изключение, че се използва съединението от Пример 334а, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 441 (M+H)<sup>+</sup>.

с.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-хидрокси-  
1-[1-(толуен-2-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-  
илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 280i с това изключение, че се използва съединението от Пример 334б, се

получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 585 (M+H)<sup>+</sup>.

d.) Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-2-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следва процедурата от Пример 291d с това изключение, че се използва съединението от Пример 334c, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 583 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 335

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-2-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 597 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 336

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-2-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334c-d с това изключение, че бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 599 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 337

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(хлоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с 2-хлоробензенсулфонилоцианат, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 603 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 338

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(хлоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с 2-хлоробензенсулфонилоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 617 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 339

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-(хлоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с 2-хлоробензенсулфонилоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 619 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 340

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-(флуоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с 4-

флуоробензенсулфонилизоцианат, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 587 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 341

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-(флуоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334-d с това изключение, че о-толуенсулфонилизоцианат се замества с 4-флуоробензенсулфонилизоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 601 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 342

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-(флуоро-бензенсулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че се замества о-толуенсулфонилизоцианат с 4-флуоробензенсулфонилизоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 603 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 343

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-4-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилизоцианат се замества с р-толуенсулфонилизоцианат, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 583 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 344

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-4-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с р-толуенсулфонилоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 597 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 345

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(толуен-4-сулфониламино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)-амид

Като се следват процедурите от Пример 334a-d с това изключение, че о-толуенсулфонилоцианат се замества с р-толуенсулфонилоцианат и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 597 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 346

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 6-метилпиридин-2-алдехид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 491 (M+H)<sup>+</sup>.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 347

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 6-метилпиридин-2-алдехид и бензофуран карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 505 (M+H)+.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 348

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 6-метилпиридин-2-алдехид и бензофуранкарбоксилна киселина се замества с бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 507 (M+H)+.

Диастереомерите се разделят посредством HPLC до получаване на диастереомер 1 и диастереомер 2.

## Пример 349

Получаване на бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

а.) {(S)-1-[1-(2-флуорофенилкарбамоил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-карбамова киселина *трет*-бутилестер

Към разтвор на съединението от Пример 280g (0.1 g, 0.29 mmol), разтворено в тетраhydroфуран се прибавя 2-флуорофенилизотиоцианат (32 ml, 0.29 mmol) и се разбърква в продължение на 1 час. Тетраhydroфуранът се отстранява във вакуум и съединението се използва направо в следващия етап: MS(ES): 481.02 (M+H)+.

b.) 4-((S)-2-Амино-4-метил-пентаноиламино)-3-хидрокси-азепан-1-карбоксилна киселина (2-флуоро-фенил)-амид

Към разтвор на съединението от Пример 349a (1.96 g, 4.1 mmol), разтворено в MeOH се прибавя 4M HCl/диоксан (5 ml, 20.3 mmol) и се оставя на разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа. Излишният реагент се отстранява азеотропно с толуен във вакуум, давайки 1.84 g от продукта.

c.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-хидрокси-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Към разтвор на съединението от Пример 349b (0.11 g, 0.28 mmol), разтворено в дихлорометан, се прибавят P-EDC (0.35 g, 1.8 mmol/g), НОВТ (0.06 g, 0.49 mmol) и 2-бензотиофен карбоксилна киселина (0.077 g, 0.432 mmol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Реакцията се поддържа още един час чрез прибавяне на трисамин (0.38 g, 3.7 mmol/g), след което продуктът се филтрува. Пречиства се в колона със силикагел, при което се получават 112.5 mg от продукта: MS(ES): 541.2(M+H)+.

d.) Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Съединението от Пример 349c (0.112 g, 0.2 mmol) се разтваря в дихлорометан, след което се прибавя перйодинан на Dess-Martin (0.175 g, 0.41 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час и след това се измива с Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> и луга.

Съединението се пречиства в колона със силикагел, давайки 78 mg от продукта под формата на смес от диастереомери. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS (ES) 539 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: 539 MS(ES) (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 350

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 537 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 537 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 351

Получаване на 2,4-диметилфуран-3-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 2,4-диметилфуран-3-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 501 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 501 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 352

Получаване на хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с хиноксалин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 535 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 535 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 353

Получаване на тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 545 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 545 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 354

Получаване на хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с хинолин-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 534 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 534 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 355

Получаване на 4-метилтиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 4-метил-тиофен-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 503 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 503 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 356

Получаване на 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 5-метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 553 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 553 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 357

Получаване на 4-метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенил-карбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 349c-d с това изключение, че бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина се замества с 4-метил-фуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 487 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 487 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 358

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бутил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с бутиралдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 441.9 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 441.9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 359

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-пропил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с пропионалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 428 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 360

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(494.2)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 2-флуоробензалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 494.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 361

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(2-морфолин-4-ил-тиазол-4-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 33a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 2-морфолин-4-ил-тиазол-4-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 568.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 568.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 362

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(5-етил-фуран-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 5-етил-2-фуралдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 549.4 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 549.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 363

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметил-тиено[3,2-b]тиофен-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 3,4-диметил-тиено[b]тиофен-2-карбоксалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 566.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 566.2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 364

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(3-фенил-3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 2-фенил-2H-пиразол-3-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 543.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 543.4 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 365

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-[1-(изотиазол-3-илметил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с изотиазол-3-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 483.1 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 483.1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 366

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-тиофен-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с тиофен-2-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 582 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 582 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 367

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-тиофен-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с бензо[b]тиофен-2-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 546 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 546 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 368

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-пентил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с пентанал, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 556 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 556 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 369

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1-Н-имидазол-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 331a-d с това изключение, че  $\alpha$ -хинолинкарбалдехид се замества с 3-метил-3Н-имидазол-4-карбалдехид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 480.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 370

Получаване на 1-окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 2-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1-окси-пиридин-2-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ) и диастереомер 2: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ).

#### Пример 371

Получаване на 2-окси-пиридин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 2-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 2-окси-пиридин-3-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ) и диастереомер 2: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ).

#### Пример 372

Получаване на 1H-бензоимидазол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 2-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 1H-бензоимидазол-5-карбоксилна киселина и 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-пиридинсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ) и диастереомер 2: (ESMS:  $M+H^+ = 504.2$ ).

## Пример 373

Получаване на 4-{(S)-2-[(1-бензофуран-2-ил-метаноил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-1-метил-3-оксо-1-пентил-азепан

Разтвор на съединението от Пример 368 в чист метилйодид се загрява при кипене в продължение на 48 часа и след това сместа се концентрира до получаване на съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 471.6 (M+N)<sup>+</sup>.

## Пример 374

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1,2-диметил-1H-имидазол-4-сулфонилхлорид се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 544.4 (M+N)<sup>+</sup>.

## Пример 375

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 1-метил-1H-имидазол-4-сулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 530.2 (M+N)<sup>+</sup>.

## Пример 376

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 4-метансулфонилбензенсулфонилхлорид, се получава съединението,

посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 604.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 604.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 377

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-метансулфонил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 2-метансулфонилбензенсулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 604.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 604.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 378

Получаване на бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-изоксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}-амид

Като се следва процедурата от Пример 280h-j с това изключение, че 3-флуоробензенсулфонилхлорид се замества с 3,5-диметил-изоксазол-4-сулфонилхлорид, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 545.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 545.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 379

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(1S,2R)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

а.) 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(1S,2R)-2-метил-1-[3-хидрокси-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следват общите процедури от Пример 280f-i с това изключение, че се замества N-Вос-левцин с N-Вос-ало-изолевцин, 3-флуоробензенсулфонилхлорид с 2-пиридинсулфонилхлорид и бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието.

б.) 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(1S,2R)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Пример 291d с това изключение, че се използва съединението от Пример 105b, се получава съединението, посочено в заглавието. Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 541 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 380

Получаване на 3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-циклопентил}-амид

Като се следват общите процедури от Примери 379a-b с това изключение, че N-Вос-ало-левцин се замества с N-Вос-циклолевцин, се получава съединението, посочено в заглавието: MS(ES) 539 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 381

Получаване на фууро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}-амид

Като се следва общия метод от Примери 291c-d с това изключение, че 5-флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина се замества с фууро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина, се получава

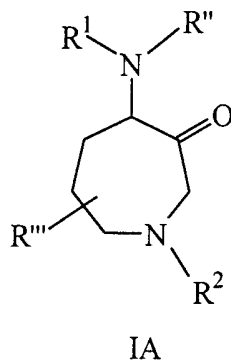
съединението, посочено в заглавието, под формата на смес от диастереомери: MS(ES) 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Разделянето на диастереомерите посредством HPLC дава диастереомер 1: MS(ES) 544.2 (M+H)<sup>+</sup> и диастереомер 2: MS(ES) 544.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Горната спецификация и примерите разкриват пълно как да се получат и използват съединенията от настоящето изобретение. Изобретението обаче не се ограничава до отделните изпълнения, описани по-горе, а включва всички техни модификации, попадащи в обхвата на следващите претенции. Цитираните тук препратки към списания, патенти и други публикации, обхващат настоящето състояние на техниката и са включени тук за позоваване, както са изложени в цялост.

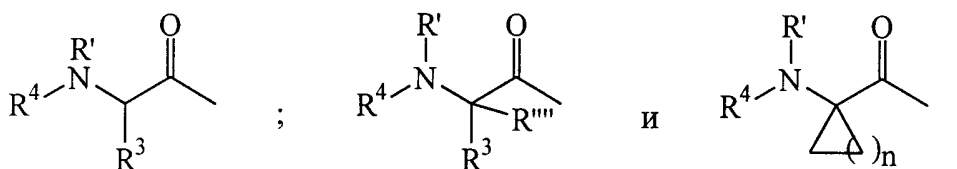
## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

## 1. Съединение с Формула IA:



В КОЯТО:

$R^1$  е избран от групата, състояща се от:



$R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил,  $Het-C_{0-6}$ алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  и  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;

$R^3$  е  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  е  $R^5C(O)-$ ;

$R^5$  е  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от: H,  $C_{1-6}$ алкил,  $Ar-C_{0-6}$ -алкил и  $Het-C_{0-6}$ алкил;

$R'$  е H;

$R''$  е H;

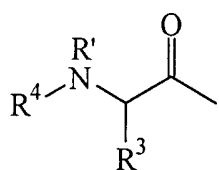
$R'''$  е H;

$R'''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $HetC_{0-6}$ алкил и  $ArC_{0-6}$ алкил;

$n$  е цяло число от 1 до 5;

и неговите фармацевтично приемливи соли, хидрати и солвати.

2. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^1$  е



3. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^3$  е избран от групата, състояща се от: изобутил и бут-2-ил.

4. Съединение съгласно претенция 3, където  $R^3$  е изобутил.

5. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^5$  е избран от групата, състояща се от:

пиперидинил-етил;

бензо[1,3]диоксолил;

фуранил, арил-заместен фуранил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен фуранил;

бензофуранил,  $C_{1-6}$ алкокси-заместен бензофуранил, халоген-заместен бензофуранил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен бензофуранил;

нафто[2,1-*b*]-фуранил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен нафто[2,1-*b*]-фуранил;

бензо[*b*]тиофенил;

хинолинил;

хиноксалинил;

1-окси-пиридинил;

фуоро[3,2-*b*]-пиридинил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фуоро[3,2-*b*]-пиридинил;

тиофенил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиофенил; и

тиено[3,2-*b*]тиофенил; и

1Н-бензоимидазол-5-ил.

6. Съединение съгласно претенция 1, където R<sup>5</sup> е избран от групата, състояща се от:

пиперидин-1-ил-етил;

бензо[1,3]диоксол-5-ил;

фуран-2-ил;

бензофуран-2-ил;

нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;

бензо[*b*]тиофен-2-ил;

хинолин-2-ил;

хиноксалин-2-ил;

1-окси-пиридин-2-ил, 1-окси-пиридин-3-ил;

фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил;

тиофен-2-ил;

тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил; и

1Н-бензоимидазол-5-ил.

7. Съединение съгласно претенция 1, където R<sup>5</sup> е избран от групата, състояща се от:

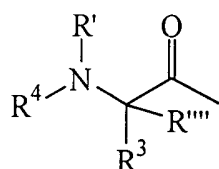
5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил, 3-метил-фуран-2-ил, 4-метил-фуран-2-ил, 2,5-диметил-фуран-2-ил, 2,4-диметил-фуран-2-ил;

5-метокси-бензофуран-2-ил, 5-флуоро-бензофуран-2-ил, 3-метил-бензофуран-2-ил, 3,5-диметил-бензофуран-2-ил, 3-етил-бензофуран-2-ил; 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил, 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил и 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил;

- 1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;  
 5-метил-тиофен-2-ил и  
 3-метил-фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил.

8. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^5$  е избран от групата, състояща се от: 3-метил-бензофуран-2-ил, тиено [3,2-*b*]тиофен-2-ил, 5-метоксибензофуран-2-ил, хиноксалин-2-ил и хинолин-2-ил.

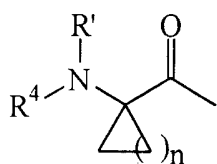
9. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^1$  е



10. Съединение съгласно претенция 9, където  $R''''$  е  $C_{1-6}$ алкил.

11. Съединение съгласно претенция 10, където  $C_{1-6}$ алкил е метил.

12. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^1$  е



13. Съединение съгласно претенция 12, където  $n$  е 3.

14. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^9$  е избран от групата, състояща се от:

етил и  $C_{3-6}$ циклолкил-заместен етил;

пропил;

бутил;

изопентил;

фенил, особено халоген-заместен фенил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен фенил,  $C_{1-6}$ алкилсулфонил-заместен фенил;

пиридинил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен пиридинил,

1-окси-пиридинил; и

изоксазолил,  $C_{1-6}$ алкил-заместен изоксазолил.

15. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^9$  е избран от групата, състояща се от:

циклохексил-етил;

проп-1-ил;

бут-1-ил;

3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-етилфенил, 4-метансулфонилфенил и 2-метансулфонилфенил;

пиридин-2-ил, 1-окси-пиридин-2-ил;

1,2-диметил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил и

3,5-диметил-изоксазол-4-ил.

16. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $Ag-C_{0-6}$ алкил,  $Net-C_{0-6}$ алкил.

17. Съединение съгласно претенция 16, където  $R^2$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил и  $Net-C_{0-6}$ алкил.

18. Съединение съгласно претенция 17, където  $C_{1-6}$ алкил и  $Net-C_{0-6}$ алкил са избрани от групата, състояща се от:  $Net$ -заместен метил и пентил.

19. Съединение съгласно претенция 18, където  $Net$ -заместеният метил е избран от групата, състояща се от:

хинолин-2-илметил;

6-метил-пиридин-2-илметил;

2-морфолин-4-ил-тиазол-4-илметил;

5-етил-фуран-2-илметил;

3,4-диметил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-илметил;

3-фенил-3Н-[1,2,3]триазол-4-илметил;

изотиазол-3-илметил;

тиофен-2-илметил;

бензо[b]тиофен-2-илметил; и

1-метил-1Н-имидазол-2-илметил;

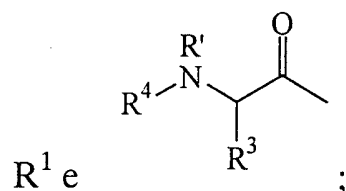
20. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar-C<sub>0-6</sub>алкил,  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2$  и  $R^9R^{11}NC(O)-$ .

21. Съединение съгласно претенция 20, където  $R^2$  е избран от групата, състояща се от: Ar-C<sub>0-6</sub>алкил,  $R^9C(O)-$  и  $R^9SO_2$ .

22. Съединение съгласно претенция 21, където  $R^2$  е  $R^9SO_2$ .

23. Съединение съгласно претенция 22, където  $R^9$  е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

24. Съединение съгласно претенция 1, където:



$R^2$  е  $R^9SO_2$ ; и

$R^3$  е изобутил;

$R^9$  е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил.

25. Съединение съгласно претенция 24, където:

$R^5$  е избран от групата, състояща се от:

пиперидинил-етил;

бензо[1,3]диоксолил;

фуранил, арил-заместен фуранил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фуранил;  
 бензофуранил, C<sub>1-6</sub>алкокси-заместен бензофуранил, халоген-  
 заместен бензофуранил C<sub>1-6</sub>алкил-заместен бензофуранил;

нафто[2,1-*b*]-фуранил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен нафто[2,1-*b*]-  
 фуранил;

бензо[*b*]тиофенил;

хиолинил;

хиноксалинил;

1-окси-пиридинил;

фуоро[3,2-*b*]-пиридинил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фуоро[3,2-*b*]-  
 пиридинил;

тиофенил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен тиофенил; и

тиено[3,2-*b*]тиофенил; и

1H-бензоимидазол-5-ил; и

R<sup>9</sup> е избран от групата, състояща се от:

етил, C<sub>3-6</sub>циклолкил-заместен етил,;

пропил;

бутил;

изопентил;

халоген-заместен фенил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен фенил, C<sub>1-6</sub>-  
 алкилсулфонил-заместен фенил;

пиридинил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен пиридинил,

1-окси-пиридинил; и

изоксазоллил, C<sub>1-6</sub>алкил-заместен изоксазоллил.

26. Съединение съгласно претенция 24, където: R<sup>5</sup> е избран от  
 групата, състояща се от:

пиперидин-1-ил-етил;

бензо[1,3]диоксол-5-ил;  
 фуран-2-ил;  
 бензофуран-2-ил;  
 нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;  
 бензо[*b*]тиофен-2-ил;  
 хинолин-2-ил;  
 хиноксалин-2-ил;  
 1-окси-пиридин-2-ил, 1-окси-пиридин-3-ил;  
 фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил;  
 тиофен-2-ил;  
 тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил; и  
 1Н-бензоимидазол-5-ил.

27. Съединение съгласно претенция 24, където: R<sup>5</sup> е избран от групата, състояща се от:

5-(3-трифлуорометил-фенил)-фуран-2-ил, 3-метил-фуран-2-ил, 4-метил-фуран-2-ил, 2,5-диметил-фуран-2-ил, 2,4-диметил-фуран-2-ил;

5-метокси-бензофуран-2-ил, 5-флуоро-бензофуран-2-ил, 3-метил-бензофуран-2-ил, 3,5-диметил-бензофуран-2-ил, 3-етил-бензофуран-2-ил; 5-флуоро-3-метил-бензофуран-2-ил, 5-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил, 4-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил и 6-метокси-3-метил-бензофуран-2-ил;

1-метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-ил;

5-метил-тиофен-2-ил; и

3-метил-фуро[3,2-*b*]-пиридин-2-ил.

28. Съединение съгласно претенция 24, където: R<sup>9</sup> е избран от групата, състояща се от:

циклохексил-етил;

проп-1-ил;

бут-1-ил;

3-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2-хлорофенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-етилфенил, 4-метансулфонилфенил и 2-метансулфонилфенил;

пиридин-2-ил, 1-окси-пиридин-2-ил;

1,2-диметил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил и 3,5-диметил-изоксазол-4-ил.

29. Съединение съгласно претенция 24, където:

$R^5$  е избран от групата, състояща се от: 3-метил-бензофуран-2-ил, тиено [3,2-*b*]тиофен-2-ил, 5-метоксибензофуран-2-ил, хиноксалин-2-ил или хинолин-2-ил.

$R^9$  е избран от групата, състояща се от: пиридин-2-ил и 1-окси-пиридин-2-ил.

30. Съединение съгласно претенция 29, където  $R^5$  е 3-метил-бензофуран-2-ил.

31. Съединение съгласно претенция 30, където  $R^9$  е 1-окси-пиридин-2-ил.

32. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

(S)-4-Метил-2-(3-пиперидин-1-ил-пропаноиламино)-пентанова киселина[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-ил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[(4-етил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-(1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;

Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-окси-пиридин-2-ил)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;

5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-циклохексил-пропаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

5-(3-Трифлуорометил-фенил)-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензо[1,3]-диоксол-5-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метил-пентаноил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-[3-оксо-1-(етансулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил]амид;

5-Флуоро-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

5-Флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

6-Флуоро-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(R)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

3-Метил-фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина{(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3-флуоро-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Хинолин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Хиноксалин-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-етансулфонил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

3-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

2,5-Диметил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

Тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

5-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[3-оксо-1-(пропан-1-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-1-бутил}амид;

5-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

3,5-Диметил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сульфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

- 3-Етил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 4-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 1-Метил-нафто[2,1-*b*]-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 6-Метокси-3-метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1,3-диметил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил]амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- Бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-хинолин-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;
- Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сулфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;

- Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-2-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[2-хлоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[4-флуоро-бензенсульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- 3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;
- Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина ((S)-3-метил-1-{3-оксо-1-[1-толуен-4-сульфонамино)-метаноил]-азепан-4-илкарбамоил}-бутил)амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(6-метил-пиридин-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

Бензо[b]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-ил-карбамоил]-3-метил-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

2,4-Диметилфуран-3-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Хиноксалин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Тиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Хинолин-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

4-Метил-тиофен-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

5-Метокси-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

4-Метил-фуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-фенилкарбамоил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бутил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-пропил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-флуоро-бензил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(2-морфолин-4-ил-тиазол-4-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(5-етил-фуран-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,4-диметил-тиено[3,2-*b*]тиофен-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(3-фенил-3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(изотиазол-3-илметил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-тиофен-2-илметил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-1-(1-бензо[*b*]-тиофен-2-илметил-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил)-3-метил-бутил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина [(S)-3-метил-1-(3-оксо-1-пентил-азепан-4-илкарбамоил)-бутил]амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-2-илметил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

1-Окси-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

2-Окси-пиридин-3-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

1H-Бензоимидазол-5-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

4-{(S)-2-[(1-Бензофуран-2-ил-метаноил)-амино]-4-метил-пентаноиламино}-1-метил-3-оксо-1-пентил-азепан

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(4-метансулфонил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(2-метансулфонил-бензенсулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

Бензофуран-2-карбоксилна киселина {(S)-1-[1-(3,5-диметил-изоксазол-4-сулфонил)-3-оксо-азепан-4-илкарбамоил]-3-метил-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {(1S,2R)-2-метил-1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид;

3-Метил-бензофуран-2-карбоксилна киселина {1-[3-оксо-1-(пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-циклопентил}амид; и

Фуоро[3,2-*b*]-пиридин-2-карбоксилна киселина {(S)-3-метил-1-[3-оксо-1-(1-окси-пиридин-2-сулфонил)-азепан-4-илкарбамоил]-бутил}амид.

33. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32 и фармацевтично приемлив носител, разредител или ексципиент.

34. Използване на съединенията съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за инхибиране на протеаза, включващо прилагане на пациент, нуждаещ се от това, на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32.

35. Използване съгласно претенция 34, където споменатата протеаза е избрана от групата, състояща се от цистеин протеаза и серин протеаза.

36. Използване съгласно претенция 35, където споменатата протеаза е цистеин протеаза.

37. Използване съгласно претенция 36, където споменатата цистеин протеаза е катепсин К.

38. Използване за лечение на болест, характеризираща се с костна загуба, включващо инхибиране на споменатата костна загуба

чрез прилагане на пациент, нуждаещ се от това, на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32.

39. Използване съгласно претенция 38, където споменатата болест е остеопороза.

40. Използване съгласно претенция 38, където споменатата болест е периодонтит.

41. Използване съгласно претенция 38, където споменатата болест е гингивит.

42. Използване на съединенията съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на болест, характеризираща се с крайно хрущялно или матрично разграждане, включващо инхибиране на споменатото крайно хрущялно или матрично разграждане чрез прилагане на пациент, нуждаещ се от това, на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32.

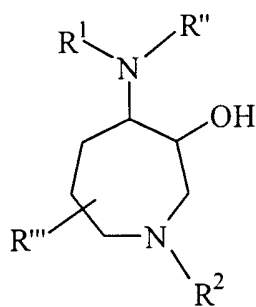
43. Използване съгласно претенция 42, където споменатата болест е остеоартрит.

44. Използване съгласно претенция 42, където споменатата болест е ревматоиден артрит.

45. Използване за лечение на болест, причинена от паразити, чрез прилагане на пациент, нуждаещ се от това, на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32.

46. Използване съгласно претенция 45, където споменатата болест е избрана от групата, състояща се от: шистосомиаза, малария и инфекции от *pneumocystis carinii*, *trypsanoma cruzi*, *trypsanoma brucei* и *Crithidia fusiculata*.

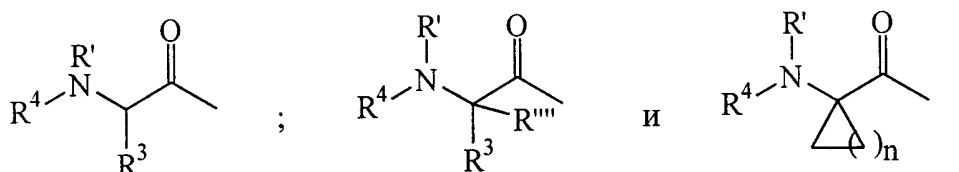
47. Съединение с Формула IIА:



IIA

където:

R<sup>1</sup> е избран от групата, състояща се от:



R<sup>2</sup> е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил, Het-C<sub>0-6</sub>алкил, R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)- и R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-;

R<sup>3</sup> е C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>4</sup> е R<sup>5</sup>C(O)-;

R<sup>5</sup> е Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

R<sup>9</sup> е избран от групата, състояща се от: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>0-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

R<sup>11</sup> е избран от групата, състояща се от: H, C<sub>1-6</sub>алкил, Ar-C<sub>0-6</sub>-алкил и Het-C<sub>0-6</sub>алкил;

R' е H;

R'' е H;

R''' е H;

$R'''$  е избран от групата, състояща се от:  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил- $C_{0-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $HetC_{0-6}$ алкил и  $ArC_{0-6}$ алкил; и

$n$  е цяло число от 1 до 5;

и неговите соли, хидрати и солвати.

48. Метод за синтез на съединение съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва етап на окисление на съответното съединение от претенция 47 с окислител до получаване на съединението с Формула (IA) под формата на смес от диастереомери.

49. Метод съгласно претенция 48, характеризиращ се с това, че окислителят е серен триоксид-пиридинов комплекс в диметилсулфоксид и триетиламин.

50. Метод съгласно претенция 48, характеризиращ се с това, че включва допълнително етап на разделяне на диастереомерите чрез способ за разделяне.

51. Метод съгласно претенция 50, характеризиращ се с това, че споменатия способ за разделяне е течна хроматография под високо налягане (HPLC).

52. Метод съгласно претенция 48, характеризиращ се с това, че допълнително включва етап на деутериране на споменатите диастереомери с деутериращо средство.

53. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че споменатото деутериращо средство е  $CD_3OD:D_2O$  (10:1) в триетиламин.

54. Използване на съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32 за производството на лекарство за инхибиране на протеаза, избрана от групата, състояща се от цистеин протеаза и серин протеаза.

55. Използване съгласно претенция 54, където споменатата протеаза е цистеин протеаза.

56. Използване съгласно претенция 55, където споменатата цистеин протеаза е катепсин К.

57. Използване на съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32 за производството на лекарство за лечение на болест, характеризираща се с костна загуба.

58. Използване съгласно претенция 57, където споменатата болест е остеопороза.

59. Използване съгласно претенция 57, където споменатата болест е периодонтит.

60. Използване съгласно претенция 57, където споменатата болест е гингивит.

61. Използване на съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32 за производството на лекарство за лечение на болест, характеризираща се с крайно хрущялно или матриксно разграждане.

62. Използване съгласно претенция 61, където споменатата болест е остеоартрит.

63. Използване съгласно претенция 61, където споменатата болест е ревматоиден артрит.

64. Използване на съединение съгласно всяка претенция от 1 до 32 за производството на лекарство за лечение на болест, причинена от паразити.

65. Използване съгласно претенция 64, където споменатата болест е избрана от групата, състояща се от: шистосомиаза, малария и инфекции от *pneumocystis carinii*, *trypanosoma cruzi*, *trypanosoma brucei* и *Crithidia fusiculata*.