



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

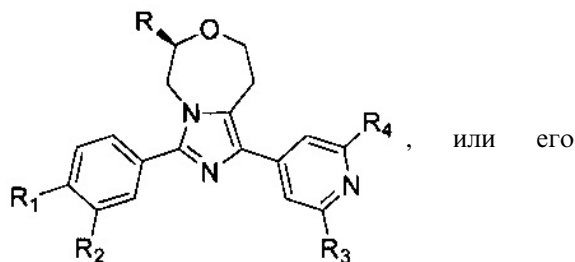
(52) СПК
 C07D 498/04 (2006.01); A61K 31/553 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015135967, 26.02.2014
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 26.02.2014
 Дата регистрации:
 29.06.2018
 Приоритет(ы):
 (30) Конвенционный приоритет:
 28.02.2013 US 61/770469
 (43) Дата публикации заявки: 03.04.2017 Бюл. № 10
 (45) Опубликовано: 29.06.2018 Бюл. № 19
 (85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 28.09.2015
 (86) Заявка РСТ:
 JP 2014/054724 (26.02.2014)
 (87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2014/133022 (04.09.2014)
 Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):
 ТАКАИСИ Мамору (JP),
 САТО Нобухиро (JP),
 СИБУГУТИ Томоюки (JP),
 МОТОКИ Такафуми (JP),
 ТАКАХАСИ Йосинори (JP),
 САСАКИ Такео (JP),
 БРАУНТОН Алан (GB)
 (73) Патентообладатель(и):
 ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО.,
 ЛТД. (JP)
 (56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 2010068520 A2, 17.06.2010. RU
 2003130648 A, 10.04.2005. JP 2009510011 A,
 12.03.2009. RU 2011120816 A, 10.01.2013.

(54) ТЕТРАГИДРОИМИДАЗО[1,5-d][1,4]ОКСАЗЕПИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

(57) Реферат:
 Изобретение относится к новым соединениям,
 представленным формулой (I)



фармацевтически приемлемым солям. Технический результат: получены новые соединения формулы (I), обладающие антагонистическим действием по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II, которые могут применяться в качестве терапевтического средства при нарушениях, таких как болезнь Альцгеймера. 3 н. и 16 з.п. ф-лы, 10 табл., 43 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 498/04 (2006.01); *A61K 31/553* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015135967, 26.02.2014**

(24) Effective date for property rights:
26.02.2014

Registration date:
29.06.2018

Priority:

(30) Convention priority:
28.02.2013 US 61/770469

(43) Application published: **03.04.2017** Bull. № 10

(45) Date of publication: **29.06.2018** Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: **28.09.2015**

(86) PCT application:
JP 2014/054724 (26.02.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/133022 (04.09.2014)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskiji Partnery"**

(72) Inventor(s):

**TAKAISI Mamoru (JP),
SATO Nobukhiro (JP),
SIBUGUTI Tomoyuki (JP),
MOTOKI Takafumi (JP),
TAKAKHASI Josinori (JP),
SASAKI Takeo (JP),
BRAUNTON Alan (GB)**

(73) Proprietor(s):

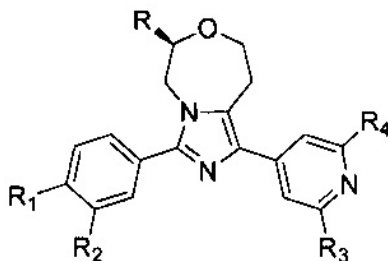
**EJSAJ Ar END Di MENEDZHMENT KO.,
LTD. (JP)**

(54) **TETRAHYDROIMIDAZO[1,5-D][1,4]OXAZEPINE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds represented by the formula (I)



or

pharmaceutically acceptable salts thereof.

EFFECT: technical result: novel compounds of formula (I) having an antagonistic action against group II metabotropic glutamate receptor, which can be used as a therapeutic agent in disorders such as Alzheimer's disease.

19 cl, 10 tbl, 43 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновому производному, обладающему антагонистическим действием по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II, или к его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение в качестве активного ингредиента.

Уровень техники изобретения

Известно, что глутаминовая кислота является одним из главных возбуждающих нейротрансмиттеров, работающих для регулирования расширенных функций памяти, обучения и т.п., в центральной нервной системе млекопитающего. Рецепторы глутамата приблизительно классифицируют на два типа, как то: ионотропные рецепторы глутамата (рецепторы iGlu) и метаботропные рецепторы глутамата (рецепторы mGlu), соединенные с G-белком (см. непатентный документ 1).

Рецепторы iGlu классифицируются, на основании типов их агонистов, на три типа, как то: рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпроионовой кислоты (AMPA) и каинатные рецепторы. С другой стороны, рецепторы mGlu делятся на 8 подтипов (mGluR1-8) и классифицируются на основании системы передачи сигнала, с которой они конъюгированы, и фармакологических характеристик на группу I (mGluR1, mGluR5), группу II (mGluR2, mGluR3) и группу III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8). mGluR группы II и группы III экспрессируются как ауторецептор или гетерорецептор, главным образом, в нервном окончании, чтобы подавить аденилатциклазу с помощью Gi-белка и регулировать активность специфического канала K^+ или Ca^{2+} (см. непатентный документ 2).

Антагонисты mGluR группы II, среди этих рецепторов глутамата, демонстрируют активность по улучшению когнитивной функции на животных моделях, а также демонстрируют антидепрессивное действие и седативное действие, и, поэтому, предполагается, что антагонисты mGluR группы II являются эффективными в качестве нового усилителя когнитивной функции или антидепрессанта (см. непатентные документы 3, 4 и 5).

Список использованной литературы

Непатентная литература

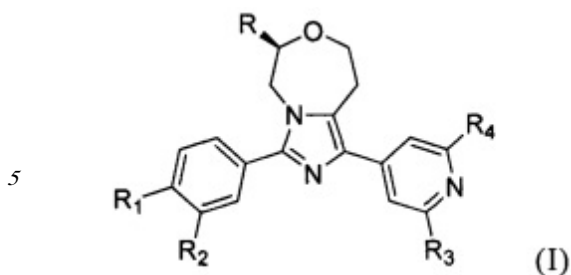
- [Непатентная литература 1] Science, 258, 597-603, 1992
- [Непатентная литература 2] Trends Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)
- [Непатентная литература 3] Neuropharmacol., 46(7), 907-917 (2004)
- [Непатентная литература 4] Pharmacol. Therapeutics, 104(3), 233-244 (2004)
- [Непатентная литература 5] Neuropharmacol., 66, 40-52 (2013)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является обеспечение тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепинового производного или его фармацевтически приемлемой соли, обладающих антагонистической активностью по отношению к метаботропным рецепторам глутамата группы II, и содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится к пунктам [1]-[29], представленным ниже.

[1] Соединение, представленное следующей формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:



где R представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, где

10 если R представляет собой атом водорода,

то R₁ представляет собой атом хлора, атом брома, трифторметильную группу, этильную группу, трифторметоксигруппу, метоксигруппу, замещенную фенильной группой, метоксигруппу, замещенную C₃₋₈циклоалкильной группой, этоксигруппу, 15 необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₃₋₈циклоалкилоксигруппу,

R₂ представляет собой атом фтора, атом хлора, металльную группу, необязательно замещенную 2-3 атомами фтора, метоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или этоксигруппу, и необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

20 R₃ представляет собой атом водорода или металльную группу, и

R₄ представляет собой атом фтора или металльную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или если R представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

25 то R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы, C₃₋₈циклоалкилоксигруппу или 4-6-членную гетероциклоалкилоксигруппу,

30 R₂ представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора, C₃₋₈циклоалкильной группы и 4-6-членной гетероциклоалкильной группы,

35 R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, и

R₄ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу.

40 [2] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [1], где

R представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

45 R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы, C₃₋₈циклоалкилоксигруппу или 4-6-членную гетероциклоалкилоксигруппу,

R_2 представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора, C_{3-8} циклоалкильной группы и 4-6-членной гетероциклоалкильной группы,

R_3 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, и

R_4 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C_{1-6} алкоксигруппу.

[3] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [2], где R представляет собой метильную группу, этильную группу, фторметильную группу или дифторметильную группу.

[4] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [3],

где R_1 представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, этильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклопропилоксигруппу или (оксетан-3-ил)оксигруппу.

[5] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [4],

где R_2 представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, гидроксиметильную группу, этильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклобутилметоксигруппу или (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метоксигруппу.

[6] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [5], где R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу.

[7] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [6], где R_4 представляет собой метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, гидроксиметильную группу или метоксигруппу.

[8] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [2], где

R представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-2 атомами фтора,

R_1 представляет собой атом водорода, атом хлора, метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, этильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C_{3-6} циклоалкилоксигруппу,

R_2 представляет собой цианогруппу, атом хлора, C_{1-6} алкильную группу,

необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

R_3 представляет собой атом водорода или метильную группу, и

R₄ представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора.

[9] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [2], где

5 R представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-2 атомами фтора,

R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно
10 замещенную 1-3 атомами фтора, или C₃₋₆циклоалкилоксигруппу,

R₂ представляет собой цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

15 R₃ представляет собой метильную группу, и

R₄ представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, при условии, что

если R₁ представляет собой незамещенную метоксигруппу, R₂ не является атомом фтора.

20 [10] Соединение, выбранное из следующих соединений или их фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты:

(R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

25 (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-6-метил-3-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

30 (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

35 (S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

40 (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

45 (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)

-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)

-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

5 тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

10 (R)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

15 (S)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(S)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-

5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3-(фторметил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-

5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

20 (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-(фторметил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-

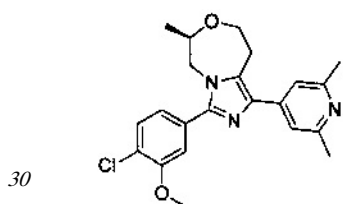
5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин и

(S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-

5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин.

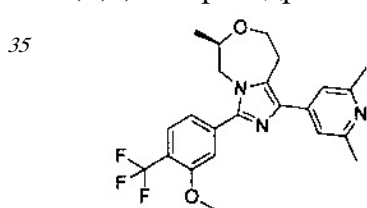
25 [11] (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



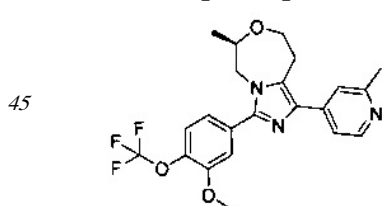
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[12] (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



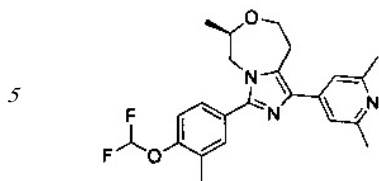
40 или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[13] (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



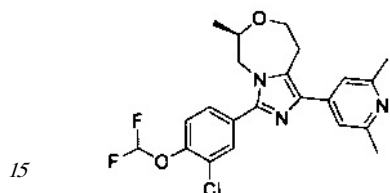
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[14] (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



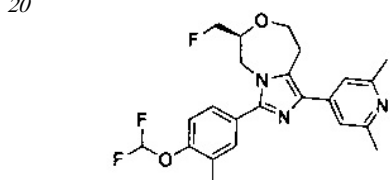
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[15] (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представ ленный следующей формулой:



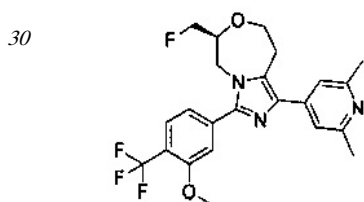
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[16] (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[17] (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

[18] Фармацевтическая композиция, содержащая соединения или фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты по любому из [1]-[17], и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств.

[19] Фармацевтическая композиция по [18] для лечения заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II.

[20] Фармацевтическая композиция по [19], где заболеванием или симптомом является болезнь Альцгеймера.

[21] Способ лечения заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II, предусматривающий введение соединения или фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты по любому из [1]-[17] субъекту, нуждающемуся в этом.

[22] Способ лечения по [21], где заболеванием или симптомом является болезнь

Альцгеймера.

[23] Соединение или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по любому из [1]-[17] для применения в лечении заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II.

[24] Соединение или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [23], где заболеванием или симптомом является болезнь Альцгеймера.

[25] Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты по любому из [1]-[17] в изготовлении фармацевтической композиции для лечения заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II

[26] Применение по [25], где заболеванием или симптомом является болезнь Альцгеймера.

[27] Соединение или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по любому из [1]-[17] для применения в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции.

[28] Соединение или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [27], где фармацевтической композицией является фармацевтическая композиция для лечения заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II.

[29] Соединение или фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по [27], где заболеванием или симптомом является болезнь Альцгеймера.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение в соответствии с настоящим изобретением, представленное формулой (I) (далее также называемое тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновым производным) или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты демонстрируют антагонистическое действие по отношению к метаботропным рецепторам глутамата группы II. Поэтому, тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты обладают потенциалом применения в качестве терапевтического средства против заболеваний или симптомов, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропным рецепторам глутамата группы II, таких как болезнь Альцгеймера.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Далее будут объясняться значения символов, терминов и т.п., используемых в настоящем описании, и будет подробно описано настоящее изобретение.

В настоящем документе структурная формула соединения для удобства может представлять конкретный изомер, но соединение в соответствии с настоящим изобретением включает в себя изомеры, такие как все геометрические изомеры, структурно образованные из соединения, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры и таутомеры, а также смеси этих изомеров. Соединение не ограничивается приведенной для удобства формулой и может представлять собой любой из изомеров и смесей. Следовательно, соединение в соответствии с настоящим изобретением может содержать асимметричный атом углерода в своей молекуле и существовать в виде оптически активного вещества и рацемической формы. Однако настоящее изобретение не ограничивается этим, а включает в себя все случаи. Кроме того, любой из изомеров, рацемических соединений и смесей изомеров может демонстрировать более сильную активность, чем другие изомеры. Более того, могут

существовать полиморфизмы кристаллов, которые также не ограничивают настоящее изобретение, и соединение может быть любым из монокристаллов или их смесей и может быть гидратом или сольватом, а также ангидридом, все из которых охватываются объемом формулы изобретения в настоящем документе.

5 Настоящее изобретение предусматривает меченное изотопом соединение формулы (I). Меченное изотопом соединение эквивалентно соединению формулы (I) за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом(ами) с атомной массой или массовым числом, отличным от таковых, что обычно встречаются в природе. Примеры изотопа, который может быть встроен в соединение в соответствии с
10 настоящим изобретением, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, хлора, фосфора, серы и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{123}I и ^{125}I .

Соединение в соответствии с настоящим изобретением, содержащее какой-либо из
15 вышеупомянутых изотопов и/или другой изотоп, а также его фармацевтически приемлемое производное (такое как соль), попадает в объем формулы изобретения в настоящем документе. Меченное изотопом соединение в соответствии с настоящим изобретением, например, то, в которое включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и/или ^{14}C , может быть применимым в анализах распределения в тканях
20 лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы ^3H и ^{14}C считаются применимыми, поскольку эти изотопы можно легко получать и выявлять. Изотопы ^{11}C и ^{18}F считаются применимыми для ПЕТ (позитрон-эмиссионной томографии); изотоп ^{125}I считается применимым для СПЕСТ (одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии);
25 и все эти изотопы применимы для картирования головного мозга. Замена на более тяжелый изотоп, такой как ^2H , обеспечивает, за счет его более высокой метаболической стабильности, некоторые виды преимуществ в лечении, например, продление периода полувыведения in vivo или снижение необходимой дозы, и, поэтому, считается применимой при конкретных обстоятельствах. Меченное изотопом соединение формулы
30 (I) в соответствии с настоящим изобретением можно получать аналогичным образом, с использованием легкодоступного меченного изотопом реагента вместо не меченного изотопом реагента и путем выполнения процедур, раскрытых в схемах и/или примерах, описанных ниже.

В настоящем документе "атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом
35 брома, атом йода и т.п., и предпочтительно является атомом фтора или атомом хлора.

" C_{1-6} алкильная группа" означает линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, и конкретные примеры включают в себя метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу,
40 изобутильную группу, трет-бутильную группу, н-пентильную группу, изопентильную группу, неопентильную группу, н-гексильную группу, 1-метилпропильную группу, 1,2-диметилпропильную группу, 1-этилпропильную группу, 1-метил-2-этилпропильную группу, 1-этил-2-метилпропильную группу, 1,1,2-триметилпропильную группу, 1-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу,
45 2,2-диметилбутильную группу, 2-этилбутильную группу, 1,3-диметилбутильную группу, 2-метилпентильную группу и 3-метилпентильную группу, а более предпочтительные примеры включают в себя метильную группу, этильную группу и н-пропильную группу.

" C_{1-6} алкоксигруппа" означает оксигруппу, связанную с " C_{1-6} алкильной группой", и

конкретные примеры включают в себя метоксигруппу, этоксигруппу, 1-пропилоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, 2-метил-1-пропилоксигруппу, 2-метил-2-пропилоксигруппу, 1-бутилоксигруппу, 2-бутилоксигруппу, 1-пентилоксигруппу, 2-пентилоксигруппу, 3-пентилоксигруппу, 2-метил-1-бутилоксигруппу, 3-метил-1-бутилоксигруппу, 2-метил-2-бутилоксигруппу, 3-метил-2-бутилоксигруппу, 2,2-диметил-1-пропилоксигруппу, 1-гексиллоксигруппу, 2-гексиллоксигруппу, 3-гексиллоксигруппу, 2-метил-1-пентилоксигруппу, 3-метил-1-пентилоксигруппу, 4-метил-1-пентилоксигруппу, 2-метил-2-пентилоксигруппу, 3-метил-2-пентилоксигруппу, 4-метил-2-пентилоксигруппу, 2-метил-3-пентилоксигруппу, 3-метил-3-пентилоксигруппу, 2,3-диметил-1-бутилоксигруппу, 3,3-диметил-1-бутилоксигруппу, 2,2-диметил-1-бутилоксигруппу, 2-этил-1-бутилоксигруппу, 3,3-диметил-2-бутилоксигруппу и 2,3-диметил-2-бутилоксигруппу, а предпочтительные примеры включают в себя метоксигруппу, этоксигруппу и 1-пропилоксигруппу.

"C₃₋₈циклоалкильная группа" означает циклическую алкильную группу с 3-8 атомами углерода, и конкретные примеры включают в себя циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу.

"C₁₋₆алкильная группа, необязательно замещенная 1-3 атомами фтора" означает незамещенную "C₁₋₆алкильную группу" или "C₁₋₆алкильную группу", в которой 1-3 атома водорода замещены атомом фтора. Конкретные примеры C₁₋₆алкильной группы, замещенной 1-3 атомами фтора, включают в себя фторметильную группу, 1-фторэтильную группу, 2-фторэтильную группу, 3-фторпропильную группу, дифторметильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, 2,2-дифторэтильную группу, трифторметильную группу и 2,2,2-трифторэтильную группу.

"C₁₋₆алкоксигруппа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы" означает незамещенную "C₁₋₆алкоксигруппу" или "C₁₋₆алкоксигруппу", в которой 1-3 атома водорода замещены атомом фтора или C₃₋₈циклоалкильной группой. Конкретные примеры C₁₋₆алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора, включают в себя фторметоксигруппу, 1-фторэтоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 3-фторпропилоксигруппу, дифторметоксигруппу, 1,1-дифторэтоксигруппу, 2,2-дифторэтоксигруппу, трифторметоксигруппу и 2,2,2-трифторэтоксигруппу. Конкретные примеры C₁₋₆алкоксигруппы, замещенной C₃₋₈циклоалкильной группой, включают в себя циклопропилметоксигруппу, циклобутилметоксигруппу, циклопентилметоксигруппу, циклогексилметоксигруппу, циклопропилэтоксигруппу, циклобутилэтоксигруппу, циклопентилэтоксигруппу и циклогексилэтоксигруппу.

"C₃₋₈циклоалкилоксигруппа" означает оксигруппу, связанную с "C₃₋₈циклоалкильной группой", и конкретные примеры включают в себя циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексиллоксигруппу, циклогептилоксигруппу и циклооктилоксигруппу.

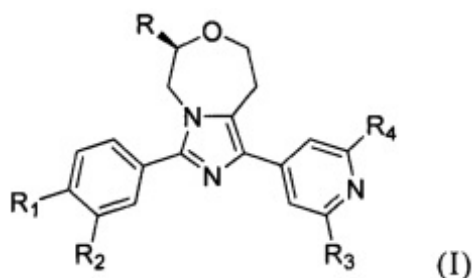
"4-6-Членная гетероциклоалкильная группа" означает 4-6-членную кольцевую группу, содержащую один или несколько гетероатомов азота, кислорода, серы и т.п., и конкретные примеры включают в себя 3-азетидинильную группу, 1-метил-3-азетидинильную группу, 3-пирролидинильную группу, 1-метил-3-пирролидинильную группу, 1-метил-3-пиперидинильную группу, 1-метил-4-пиперидинильную группу, 3-оксетанильную группу, 3-тетрагидрофурильную группу, 3-тетрагидропиранильную

группу, 4-тетрагидропиранильную группу, 3-тетрагидротииенильную группу и 4-тетрагидротииопиранильную группу.

"4-6-Членная гетероциклоалкилоксигруппа" означает оксигруппу, связанную с "4-6-членной гетероциклоалкильной группой", и конкретные примеры включают в себя 3-азетидинилоксигруппу, 1-метил-3-азетидинилоксигруппу, 3-пирролидинилоксигруппу, 1-метил-3-пирролидинилоксигруппу, 1-метил-3-пиперидинилоксигруппу, 1-метил-4-пиперидинилоксигруппу, 3-оксетанилоксигруппу, 3-тетрагидрофурилоксигруппу, 3-тетрагидропиранилоксигруппу, 4-тетрагидропиранилоксигруппу, 3-тетрагидротииенилоксигруппу и 4-тетрагидротииопиранилоксигруппу.

Тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением может иметь форму фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. Конкретные примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают в себя соли неорганических кислот (такие как сульфат, нитрат, перхлорат, фосфат, карбонат, бикарбонат, гидрофторид, гидрохлорид, гидробромид и гидройодид), органические карбоксилаты (такие как ацетат, оксалат, малеат, тартрат, фумарат и цитрат), органические сульфонаты (такие как метансульфонат, трифторметансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и камфорсульфонат), а также соли аминокислот (такие как аспарат и глутамат).

Вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением предусматривает соединение, представленное следующей формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты:



где R, R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют те же значения, что и в [1] выше.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, в которых, если R представляет собой атом водорода в формуле (I), то R₁ представляет собой атом хлора, атом брома, трифторметильную группу, этильную группу, трифторметоксигруппу, метильную группу замещенную фенильной группой, метоксигруппу, замещенную C₃₋₈циклоалкильной группой, этоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₃₋₈циклоалкилоксигруппу; R₂ представляет собой атом фтора, атом хлора, метильную группу, необязательно замещенную 2-3 атомами фтора, метоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или этоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора; R₃ представляет собой атом водорода или метильную группу; а R₄ представляет собой атом фтора или метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, в которых, если R

представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора в формуле (I), то R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы, C₃₋₈циклоалкилоксигруппу или 4-6-членную гетероциклоалкилоксигруппу; R₂ представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора, C₃₋₈циклоалкильной группы и 4-6-членной гетероциклоалкильной группы; R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу; а R₄ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу.

В формуле (I) R предпочтительно представляет собой метильную группу, этильную группу, фторметильную группу или дифторметильную группу; R₁ предпочтительно представляет собой атом водорода, атома фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, этильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклопропилоксигруппу или (оксетан-3-ил)оксигруппу; R₂ предпочтительно представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, гидроксиметильную группу, этильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклобутилметоксигруппу или (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метоксигруппу; R₃ предпочтительно представляет собой атом водорода или метильную группу; а R₄ предпочтительно представляет собой метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, гидроксиметильную группу или метоксигруппу.

В формуле (I) предпочтительная комбинация R, R₁, R₂, R₃ и R₄ является следующей: R представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-2 атомами фтора; R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₃₋₆циклоалкилоксигруппу; R₂ представляет собой цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора; R₃ представляет собой метильную группу; R₄ представляет собой метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, при условии, что если R₁ представляет собой незамещенную метоксигруппу, то R₂ не является атомом фтора.

В частности, тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно выбраны из следующих соединений:

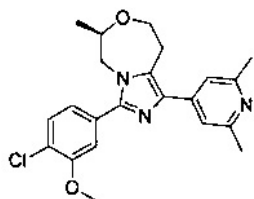
(R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-

- тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-6-метил-3-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-
 5 тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 10 (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-
 15 тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 20 (S)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-
 25 5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 30 (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-
 35 тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 40 (S)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (R)-3-(3-(фторметил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-
 45 5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,
 (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-(фторметил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин или
 (S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-

5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин.

Более предпочтительными примерами тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновых производных или их фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты являются (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

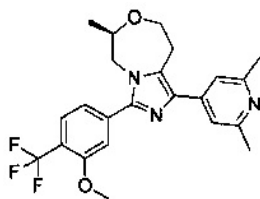
10



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты,

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

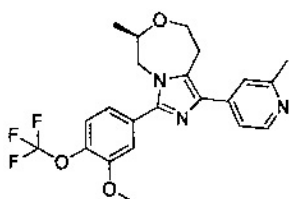
15



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты,

(R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

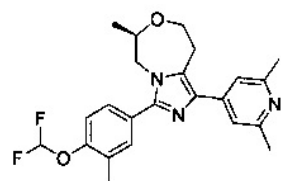
25



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты,

(R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

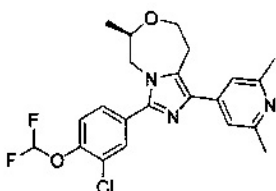
35



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты,

(R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

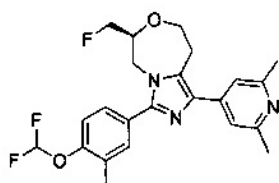
40



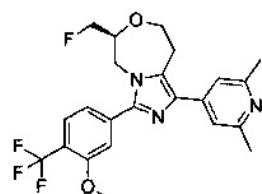
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты,

(S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

45



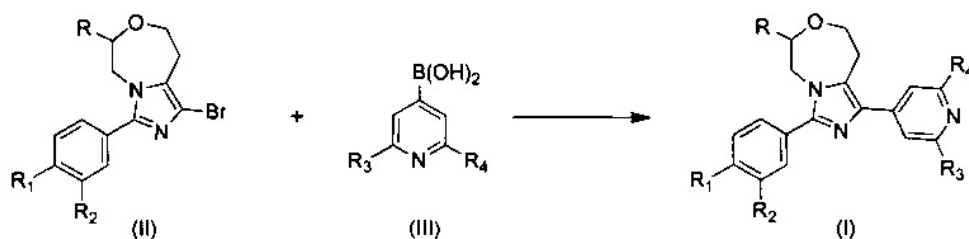
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты и
(S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Далее будет описан способ получения соединения, представленного формулой (I) (далее называемого соединением (I), при этом выражение подобным образом используется для других соединений, представленных другими формулами), в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Схема 1



Соединение (I) (где R, R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют те же значения, что представлены выше)

может быть получено согласно схеме 1, например, с помощью реакции Сузуки-Мияура соединения (II) с соединением (III). Реакция Сузуки-Мияура может быть выполнена путем нагревания соединения (II) и соединения (III) в растворителе в присутствии, например, палладиевого катализатора и основания, с содержащим фосфор лигандом, добавленным при необходимости. В качестве палладиевого катализатора могут быть использованы, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), палладия(II) ацетат, Pd₂DBA₃ или (A-taPhos)₂PdCl₂. В качестве основания могут быть использованы, например, калия фосфат, натрия гидроксид, калия гидроксид, бария гидроксид, натрия карбонат или цезия карбонат. Кроме того, в качестве содержащего фосфор лиганда могут быть использованы, например, трифенилфосфин, бутил-ди(1-адамантил)фосфин или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил. Растворитель, используемый в реакции, особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут быть использованы, например, THF, DME, DMF, 1,4-диоксан, вода или смешанный растворитель из них. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора, и может быть использовано нагревание микроволнами по обстоятельствам.

Если R₄ представляет собой, например, гидроксиметильную группу, то соединение также может быть получено из соединения, в котором R₄ представляет собой метил,

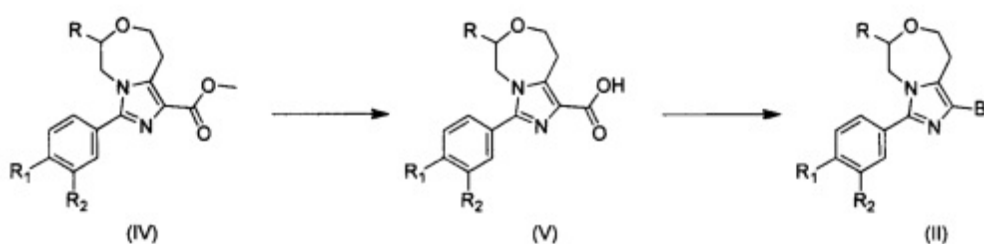
путем окисления с помощью mCPBA или подобного, реакцией перегруппировки с помощью уксусного ангидрида или подобного и щелочным гидролизом.

Если R_2 представляет собой, например, гидроксиметильную группу, то соединение также может быть получено путем снятия защитной группы у соответствующего соединения, в котором гидроксиметильная группа защищена с помощью MOM или подобного.

Если R_1 или R_2 представляет собой, например, алкоксигруппу, то соединение также может быть получено путем алкилирования соединения, которое получено с помощью снятия защитной группы у соответствующего спиртового соединения, защищенного с помощью MOM, бензила, метила или подобного, алкилбромидом, алкилйодидом, алкилтрифлатом или подобным в растворителе, таком как DMF или THF, в присутствии основания, такого как калия карбонат или цезия карбонат. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

Если R_4 или R_2 представляет собой, например, фторметильную группу, то соединение может быть получено путем фторирования гидроксиметильной группы с помощью DAST, BAST или подобного.

Схема 2

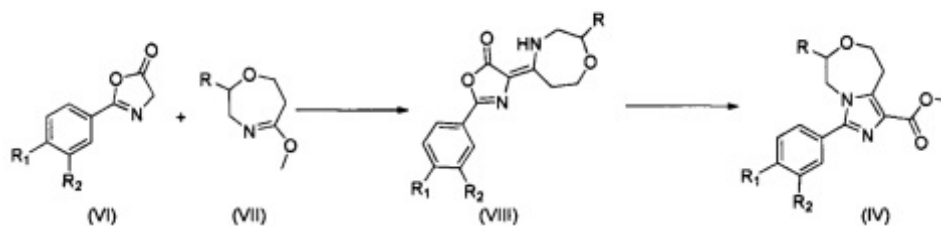


Соединение (II) (где R, R_1 и R_2 имеют те же значения, что представлены выше) может быть получено согласно схеме 2, например, путем сложноэфирного гидролиза соединения (IV) и декарбоксилирующего бромирования полученного в результате соединения (V). Растворитель, используемый в сложноэфирном гидролизе соединения (IV), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут быть использованы, например, метанол, этанол, THF или водный растворитель. Кроме того, в качестве основания может быть использован, например, натрия гидроксид или калия гидроксид. Эта реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в декарбоксилирующем бромировании соединения (V), особенно не ограничивается, и может быть использован, например, DMF, этанол или смешанный растворитель из DMF и этанола. Более того, источником брома может быть, например, NBS. Если калия карбонат или подобное используют в качестве основания, то реакцию ускоряют, и реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

Если R_1 или R_2 представляет собой, например, алкоксигруппу, то соединение также может быть получено путем алкилирования соединения, которое получено с помощью снятия защитной группы у соответствующего спиртового соединения, защищенного с помощью MOM, бензила, метила или подобного, алкилбромидом, алкилйодидом, алкилтрифлатом или подобным в растворителе, таком как DMF или THF, в присутствии основания, такого как калия карбонат или цезия карбонат. Эту реакцию обычно

выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

Схема 3

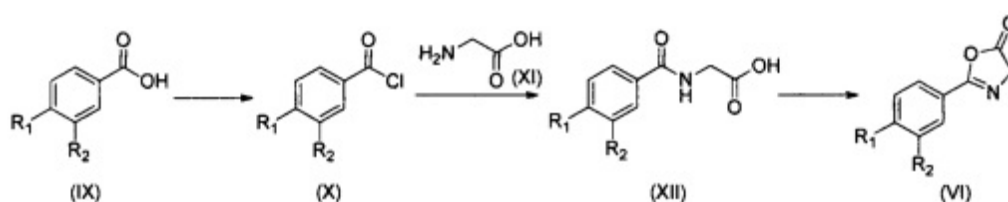


Соединение (IV) (где R, R₁ и R₂ имеют те же значения, что представлены выше) может быть получено согласно схеме 3, например, конденсацией соединения (VI) с соединением (VII) и обработкой полученного в результате соединения (VIII) основанием.

Растворитель, используемый в конденсации соединений (VI) и (VII), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может быть использован, например, толуол, THF, DME или смешанный растворитель из них. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора, и может быть использовано нагревание микроволнами по обстоятельствам. Растворитель, используемый в обработке соединения (VIII) основанием, особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может быть использован, например, метанол. Основанием может быть, например, натрия метоксид. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора, и может быть использовано нагревание микроволнами по обстоятельствам.

Если R₁ или R₂ представляет собой, например, алкоксигруппу, то соединение также может быть получено путем алкилирования соединения, которое получено с помощью снятия защитной группы у соответствующего спиртового соединения, защищенного с помощью MOM, бензила, метила или подобного, алкилбромидом, алкилйодидом, алкилтрифлатом или подобным в растворителе, таком как DMF или THF, в присутствии основания, такого как калия карбонат или цезия карбонат. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

Схема 4



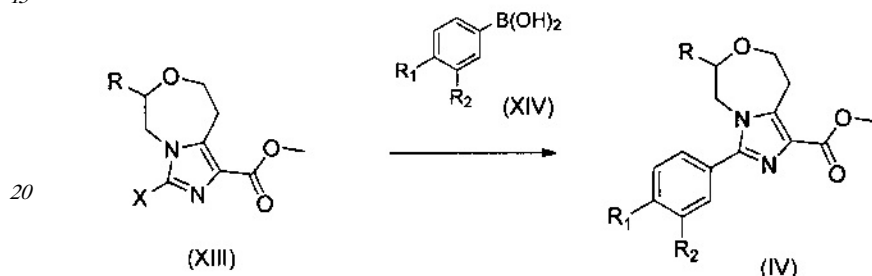
Соединение (VI) (где R₁ и R₂ имеют те же значения, что представлены выше) может быть получено согласно схеме 4, например, путем кислотного хлорирования соединения (IX), амидирования полученного в результате соединения (X) и соединения (XI) в основных условиях, а также циклизации полученного в результате соединения (XII).

Растворитель, используемый в кислотном хлорировании соединения (IX), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, толуол или DCM. Кроме того, для реакции могут использоваться, например, оксалилхлорид или тионилхлорид, и реакция ускоряется

добавлением DMF. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от температуры охлаждения льдом до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в амидировании соединений (X) и (XI), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может быть использован, например, толуол, THF, DCM, вода или смешанный растворитель из них. Кроме того, в качестве основания может быть использован, например, натрия гидроксид или калия гидроксид. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от температуры охлаждения льдом до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в циклизации соединения (XII), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, толуол или THF. Кроме того, для циклизации могут быть использованы метилхлорформиат, изопропилхлорформиат, DCC или подобное. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от -78°C до температуры кипения раствора.

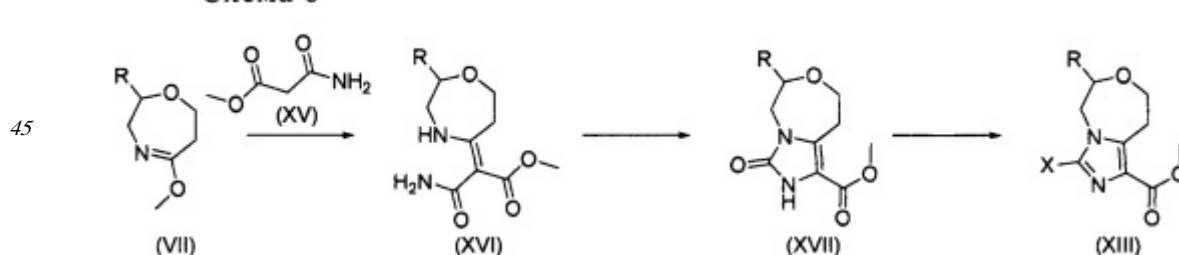
Схема 5

15



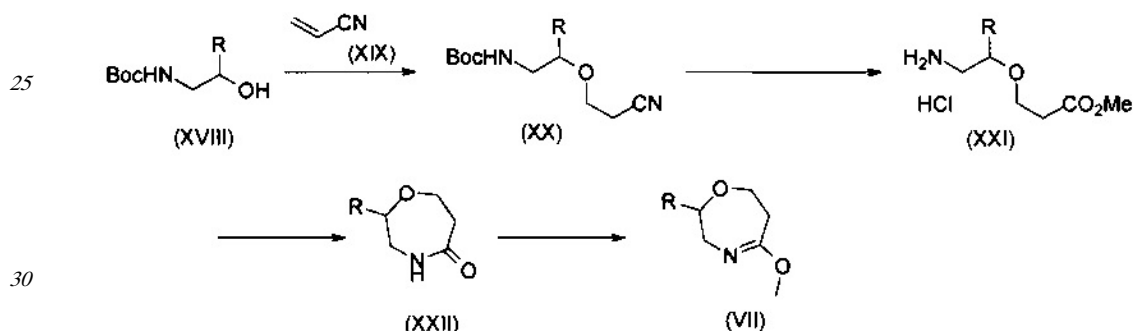
Соединение (IV) (где R, R₁ и R₂ имеют те же значения, что представлены выше) может быть получено также согласно схеме 5, например, путем реакции Сузуки-Мияура соединения (XIII) (где X представляет собой галоген) и соединения (XIV). Реакция Сузуки-Мияура может быть выполнена путем нагревания соединения (XIII) и соединения (XIV) в растворителе в присутствии, например, палладиевого катализатора и основания, с содержащим фосфор лигандом, добавленным при необходимости. В качестве палладиевого катализатора могут быть использованы, например, тетраakis (трифенилфосфин)палладий(0), палладия(II) ацетат, Pd₂DBA₃ или (A-taPhos)₂PdCl₂. В качестве основания могут быть использованы, например, калия фосфат, натрия гидроксид, калия гидроксид, бария гидроксид, натрия карбонат или цезия карбонат. Кроме того, в качестве содержащего фосфор лиганда могут быть использованы, например, трифенилфосфин, бутил-ди(1-адамантил)фосфин или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил. Растворитель, используемый в реакции, особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут быть использованы, например, THF, DME, DMF, 1,4-диоксан или бензол. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора, и может быть использовано нагревание микроволнами по обстоятельствам.

Схема 6



Соединение (XIII) (где R имеет значения, определенные выше, а X представляет собой галоген) может быть получено согласно схеме 6, например, путем конденсации соединения (VII) с соединением (XV), реакцией Гофмана с перегруппировкой полученного в результате соединения (XVI) и галогенирования полученного в результате соединения (XVII). Растворитель, используемый в конденсации соединений (VII) и (XV), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может быть использован, например, толуол, THF, DMF, DME или смешанный растворитель из них. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора, и может быть использовано нагревание микроволнами по обстоятельствам. Растворитель, используемый в реакции перегруппировки соединения (XVI), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может быть использован, например, толуол, THF, DME или смешанный растворитель из них. Кроме того, в реакции может быть использован йодбензолдиацетат или подобное. Реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в галогенировании соединения (XVII), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, толуол. Кроме того, в реакции может быть использован фосфора оксихлорид или фосфора оксидбромид. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

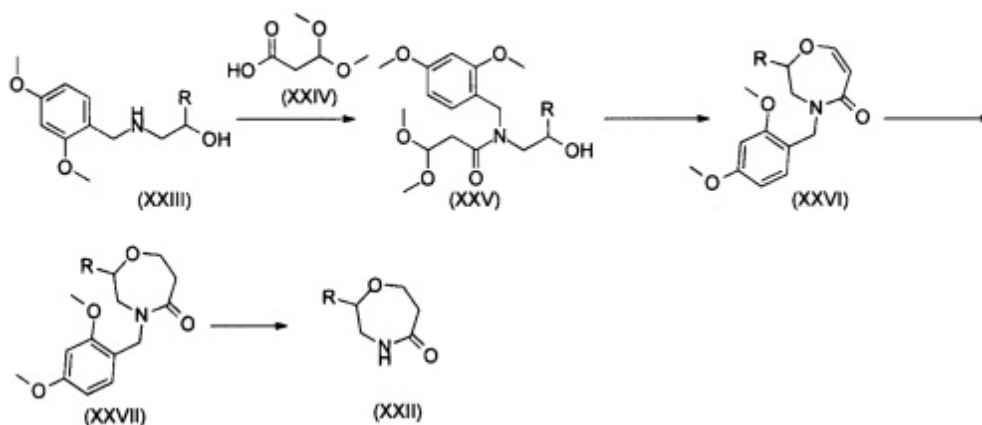
Схема 7



Соединение (VII) (где R имеет значения, определенные выше) может быть получено согласно схеме 7, например, за четыре этапа, реакцией 1,4-присоединения соединения (XVIII) и соединения (XIX), алкоголизом полученного в результате соединения (XX) при кислотных условиях, циклизацией полученного в результате соединения (XXI) в основных условиях и O-алкилированием полученного в результате соединения (XXII). В реакции 1,4-присоединения соединения (XVIII) в качестве растворителя может быть использовано соединение (XIX). В качестве основания могут быть использованы DBU, TEA, DIPEA или подобное. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от температуры охлаждения льдом до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в алкоголизе соединения (XX), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, 1,4-диоксан. В качестве кислоты может быть использована соляная кислота или подобное. Эта реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в циклизации соединения (XXI), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, метанол или подобное. В качестве основания могут быть

использованы DBU, TEA, калия карбонат или цезия карбонат. Эта реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в O-алкилировании соединения (XXII), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и может использоваться, например, толуол. В качестве алкилирующего средства могут использоваться триметилоксония тетрафторборат, диметилсульфат или подобное. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от температуры охлаждения льдом до температуры кипения раствора.

Схема 8



Соединение (XXII) (где R имеет значения, определенные выше) также может быть получено согласно схеме 8, например, за четыре этапа, дегидратирующей конденсацией соединения (XXIII) с соединением (XXIV), циклизацией полученного в результате соединения (XXV), выполненной при кислотных условиях, гидрогенизацией полученного в результате соединения (XXVI) и снятием защиты с полученного в результате соединения (XXVII). Растворитель, используемый в дегидратирующей конденсации соединения (XXIII) с соединением (XXIV), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут использоваться, например, THF, DMF или DCM. Кроме того, средством конденсации может быть DCC, EDC, HOBT, NATU, HBTU или комбинация любого из них. Кроме того, в качестве добавки в реакции могут быть использованы DIPEA, TEA или подобное. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от температуры охлаждения льдом до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в циклизации соединения (XXV), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут использоваться, например, THF, ацетонитрил, толуол или ксилол. Кроме того, кислотой может быть, например, PTS или PPTS. Реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Растворитель, используемый в гидрогенизации соединения (XXVI), особенно не ограничивается при условии, что он является инертным растворителем, и могут использоваться, например, метанол, этанол или THF. В качестве катализатора могут использоваться палладий на угле, палладия гидроксид на угле, платины оксид или подобное. Эту реакцию обычно выполняют при температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора. Снятие защиты с соединения (XXVII) может быть выполнено, например, в растворителе, таком как TFA. В качестве добавки может использоваться, например, акцептор, такой как триэтилсилан. Эта реакция ускоряется нагреванием, но обычно выполняется при

температуре, варьирующей от комнатной температуры до температуры кипения раствора.

Соединение (I) в соответствии с настоящим изобретением, полученное таким образом, может быть получено в виде фармацевтически приемлемой соли традиционным
5 способом, в зависимости от обстоятельств. Способ получения может предусматривать подходящую комбинацию, например, способов, традиционно используемых в области химии органического синтеза. Конкретный пример способа включает в себя
нейтрализационное титрование раствора свободной формы соединения в соответствии с настоящим изобретением раствором кислоты. Кроме того, соединение (I) в
10 соответствии с настоящим изобретением может быть преобразовано в сольват с помощью известной реакцией образования сольвата, в зависимости от обстоятельств.

До сих пор были описаны типичные примеры способа получения соединения (I), и соединения-материалы и различные реагенты, используемые в способе получения
соединения (I), могут иметь форму соли или гидрата и являются различными в
15 зависимости от предполагаемых для использования исходных материалов, растворителей и т.п., и, следовательно, не имеют особых ограничений при условии, что реакции не замедляются. Также предполагаемые для использования растворители отличаются в зависимости от исходных материалов, реагентов и т.п., и, что само собой разумеется, не особенно ограничиваются, при условии, что они не замедляют реакцию и в некоторой
20 степени растворяют исходные материалы. Если соединение (I) получают в свободной форме, то оно может быть преобразовано, традиционным способом, в форму соли, которая может быть образована соединением (I). Подобным образом, если соединение (I) получают в форме соли соединения (I), то она может быть преобразована, традиционным способом, в свободную форму соединения (I). Кроме того, различные
25 изомеры (такие как геометрический изомер, оптический изомер на основе асимметричного углерода, стереоизомер и таутомер), полученные как соединение (I), могут быть очищены и выделены общими способами разделения, такими как перекристаллизация, метод образования диастереомерных солей, ферментативное разделение и различные типы хроматографии (в том числе тонкослойная хроматография, колоночная хроматография и газовая хроматография).
30

Используемый в настоящем документе термин "композиция" включает в себя продукт, который содержит определенный ингредиент в конкретном количестве и какой-либо продукт, непосредственно или опосредованно полученный путем комбинирования
определенных ингредиентов в конкретных количествах. Такой термин, используемый
35 в отношении фармацевтической композиции, предполагает включение продукта, содержащего активный ингредиент и неактивный ингредиент, образующий носитель, и всех продуктов, полученных непосредственно или опосредованно путем комбинирования, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциацией, другим типом реакции или взаимодействием одного
40 или нескольких ингредиентов. Следовательно, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает в себя все композиции, полученные путем смешивания тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепинового производного в соответствии с настоящим изобретением с любым из фармацевтически приемлемых носителей. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель, разбавитель
45 или вспомогательное средство должны быть совместимыми с другими ингредиентами состава и не должны быть вредными для тех, кто принимает композицию.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением главным образом характеризуются, в качестве способности связывания с метаболитными рецепторами

глутамата группы II, значением IC50, составляющим 100 нМ или меньше, а также характеризуются значением IC50, составляющим предпочтительно 30 нМ или меньше и более предпочтительно 10 нМ или меньше.

5 Тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты
обладает антагонистическим действием по отношению к метаботропным рецепторам
10 глутамата группы II. Следовательно, оно применимо в качестве терапевтического средства против заболеваний, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропным рецепторам глутамата группы II. Примеры
заболеваний, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к
10 метаботропным рецепторам глутамата группы II, включают в себя болезнь Альцгеймера.

Тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты могут
15 быть составлены общим способом, и готовой лекарственной формой может быть, например, пероральный состав (такой как таблетка, гранула, порошок, капсула или сироп), инъекционный состав (для внутривенного введения, внутримышечного введения, подкожного введения, внутрибрюшинного введения или и т.п.) или наружный состав (такой как чрескожное абсорбируемое лекарственное средство (в том числе мазь, пластырь и т.п.), глазные капли, назальные капли или суппозиторий).

20 Для получения перорального твердого состава к тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновому производному в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, при необходимости, могут быть добавлены вспомогательное средство, связующее, разрыхлитель, скользящее
25 вещество, краситель и т.п., и полученная в результате смесь может быть традиционным способом превращена в таблетки, гранулы, порошки или капсулы. Кроме того, таблетки, гранулы, порошки или капсулы, при необходимости, могут быть покрыты пленкой.

Примеры вспомогательного вещества включают лактозу, кукурузный крахмал и кристаллическую целлюлозу; примеры связующего включают гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу; примеры разрыхлителя включают
30 карбоксиметилцеллюлозу кальция и кроскармеллозу натрия; примеры скользящего вещества включают магния стеарат и кальция стеарат; примеры красителя включают титана оксид; и примеры пленкообразователя включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и метилцеллюлозу, но эти ингредиенты, разумеется, не ограничены вышеупомянутыми примерами.

35 Твердый состав, такой как таблетка, капсула, гранула или порошок, может содержать тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, как правило, в количестве 0,001-99,5% по весу, предпочтительно 0,001-90% по весу и т.п.

Для получение инъекционного состава (для внутривенного введения,
40 внутримышечного введения, подкожного введения, внутрибрюшинного введения и т.п.) к тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновому производному в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, при необходимости, добавляют регулятор pH, буфер, суспендирующее средство, солюбилизующее средство, антиоксидант, консервант (антисептическое
45 средство), регулирующее тоничность средство и т.п., и из полученной в результате смеси традиционным способом может быть получен инъекционный состав. Кроме того, полученный в результате состав может быть высушен вымораживанием для использования в качестве лиофилизированного продукта, подлежащего растворению

перед применением.

Примеры регулятора рН и буфера включают в себя органические кислоты, неорганические кислоты и/или их соли; примеры суспендирующего средства включают в себя метилцеллюлозу, полисорбат 80 и карбоксиметилцеллюлозу натрия; примеры солюбилизующего средства включают в себя полисорбат 80 и полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат; примеры антиоксиданта включают в себя α -токоферол; примеры консерванта включают в себя метилпараоксибензоат и этилпараоксибензоат; и примеры регулирующие тоничность средства включают в себя глюкозу, натрия хлорид и маннит, но эти ингредиенты, разумеется, не ограничены вышеупомянутыми примерами.

Такой инъекционный состав может содержать тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, как правило, в количестве 0,000001-99,5% по весу, предпочтительно 0,000001-90% по весу и т.п.

Для получения наружного состава к тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновому производному или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в соответствии с настоящим изобретением добавляют материал-основы и, при необходимости, туда дополнительно добавляют, например, консервант, стабилизатор, регулятор рН, антиоксидант, краситель и т.п., описанные выше, и из полученной в результате смеси традиционным способом получают, например, трансдермальное абсорбируемое лекарственное средство (такое как мазь или пластырь), глазные капли, назальные капли или суппозиторий.

В качестве используемого материала-основы могут применяться различные материалы обычно используемые, например, для медицинских препаратов, квазилекарственных средств и косметических средств. Конкретные примеры материала включают в себя масла животного и растительного происхождения, минеральные масла, сложноэфирные масла, воски, эмульгаторы, высшие спирты, жирные кислоты, силиконовые масла, поверхностно-активные вещества, фосфолипиды, спирты, многоатомные спирты, водорастворимые полимеры, глинистые минералы и очищенную воду.

Такой наружный состав может содержать тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, как правило, в количестве 0,000001-99,5% по весу, предпочтительно 0,000001-90% по весу и т.п.

Дозировка тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепинового производного в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты зависит от уровня тяжести симптома, возраста, пола и веса пациента, формы введения и вида соли, конкретного вида заболевания и т.п., и взрослому пациенту его вводят за один раз или поделенным на несколько раз в день при дозе для перорального введения, как правило, составляющей приблизительно 30 мкг - 10 г, предпочтительно 100 мкг - 5 г и более предпочтительно 100 мкг - 1 г, или при дозе для инъекционного введения, как правило, составляющей приблизительно 30 мкг - 1 г, предпочтительно 100 мкг - 500 мг и более предпочтительно 100 мкг - 300 мг.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть использовано в качестве химического зонда для захвата целевого белка биологически активного низкомолекулярного соединения. В частности, соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть превращено в зонд для аффинной хроматографии, фотоаффинный зонд и т.п. путем введения группы-метки, линкера или подобного в часть, отличную от структурной части, необходимой для проявления активности

соединения, способом, описанным в J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5, 2003, p. 492-498, в WO 2007/139149 или подобном.

Примеры группы-метки, линкера или подобного, используемые в таком химическом зонде, включают в себя группы, принадлежащие следующим группам (1)-(5):

5 (1) группы-метки для белков, такие как фотоаффинные группы-метки (такие как бензоильная группа, бензофеноновая группа, азидогруппа, карбонилазидогруппа, диазиридиновая группа, еноновая группа, диазогруппа и нитрогруппа) и химические аффинные группы (такие как кетонная группа, в которой альфа-углеродный атом замещен атомом галогена, карбамоильная группа, сложноэфирная группа,
10 алкилтиогруппа, рецептор Михаэля α,β -ненасыщенного кетона, сложного эфира и подобного, а также оксирановая группа);

(2) отщепляемые линкеры, такие как -S-S-, -O-Si-O-, моносахарид (такой как глюкозная группа или галактозная группа) и дисахарид (такой как лактоза), а также олигопептидные линкеры, которые могут отщепляться ферментативной реакцией;

15 (3) группы с меткой для флуоресцентной *in situ* гибридизации, такие как биотин и 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а,4а-диаза-4-бора-*s*-индацен-3-ил)пропионильная группа;

(4) радиоактивные группы-метки, такие как ^{125}I , ^{32}P , ^3H и ^{14}C ; флуоресцентные группы-метки, такие как флуоресцеин, родамин, дансил, умбеллиферон, 7-
20 нитрофуразанил и 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а,4а-диаза-4-бора-*s*-индацен-3-ил) пропионильная группа; хемилюминесцентные группы, такие как люмиферин и люминол; а также обнаруживаемые маркеры, такие как ионы тяжелых металлов, такие как ионы металлов-лантаноидов и ионы радия; и

(5) группы для связывания с твердофазным носителем, таким как стеклянные гранулы, стеклянная пластина, титрационный микропланшет, агарозные гранулы, агарозный
25 слой, полистирольные гранулы, полистирольный слой, нейлоновые гранулы и нейлоновый слой.

Зонд, полученный при введении в соединение в соответствии с настоящим изобретением группы-метки и т.п., выбранной из описанных выше групп (1)-(5),
30 способом, описанным в любом из вышеупомянутых литературных источников или подобном, может быть использован в качестве химического зонда для идентификации маркерного белка, применимого для исследования цели новых потенциальных лекарственных средств или подобного.

Далее настоящее изобретение будет подробно описываться со ссылкой на примеры, примеры получения и примеры тестов. Однако настоящее изобретение не ограничивается
35 ими. Кроме того, аббревиатуры, используемые в примерах, представляют собой традиционно используемые аббревиатуры, хорошо известные специалисту в данной области, и некоторые из аббревиатур будут описаны ниже.

(A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий
40 (II)

BAST: бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид

Bn: бензил

Woc: трет-бутоксикарбонил

CSA: камфорсульфоновая кислота

45 DAST: диэтиламиносеры трифторид

DBN: 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен

DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCC: 1,3-дициклогексилкарбодимид

DCE: 1,2-дихлорэтан

DCM: дихлорметан

DIPEA: диизопропилэтиламин

DME: диметоксиэтан

DMF: N,N-диметилформаид

5 DMPI: периодинан Десса-Мартина

DMSO: диметилсульфоксид

EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат

HBTU: O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат

10 HFIP: 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол

HOBT: 1-гидроксibenзотриазол

mCPBA: 3-хлорпербензойная кислота

MOM: метоксиметил

n-: нормальный

15 NBS: N-бромсукцинимид

NMM: N-метилморфолин

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: комплекс (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия-

дихлорметан

Pd₂(DBA)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий

20 PPTS: пиридиния паратолуолсульфонат

PTS: паратолуолсульфовая кислота

трет-: третичный

TBAF: третрабутиламмония фторид

TBS: трет-бутилдиметилсилил

25 TBSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид

TBME: сложный трет-бутилметилловый эфир

TEA: триэтиламин

TFA: трифторуксусная кислота

THF: тетрагидрофуран

30 Ts: паратолуолсульфонил

¹H-ЯМР: спектрометрия на основе протонного ядерного магнитного резонанса

Химические сдвиги спектров протонного ядерного магнитного резонанса

регистрируются в единицах измерения δ (ppm) относительно тетраметилсилана, а

35 константы взаимодействия регистрируются в единицах измерения герц (Гц). Паттерны включают в себя: s; синглет, d; дублет, t; триплет, q; квартет, br; широкий, и sep; септет.

Термин "комнатная температура" в примерах и примерах получения, описанных ниже, обычно означает температуру в диапазоне от приблизительно 10°C до 35°C.

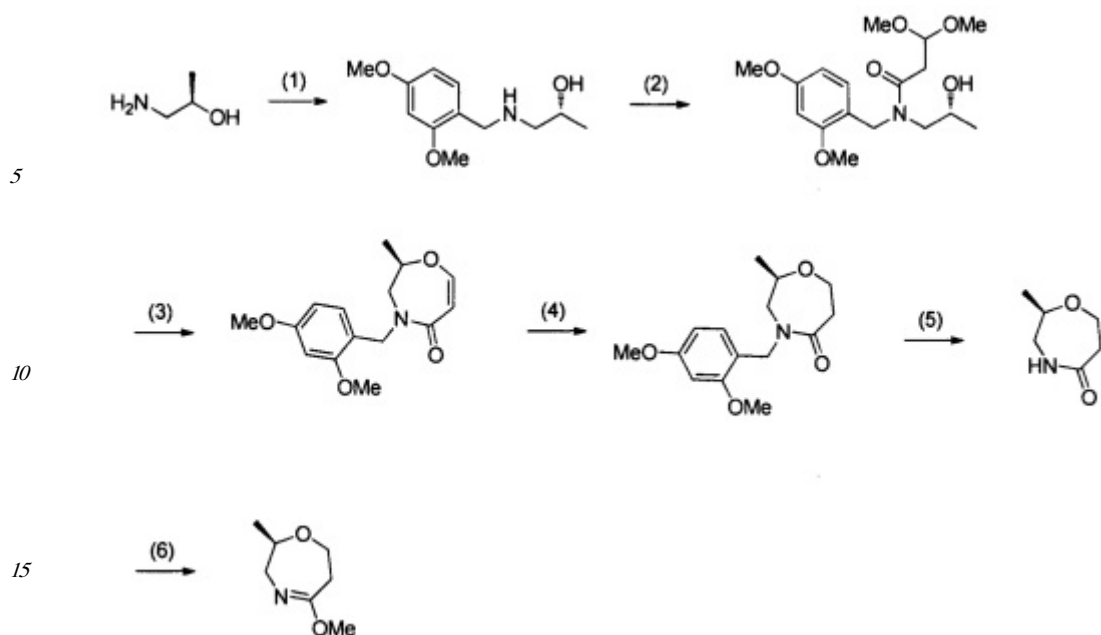
Символ "%" означает % по весу, если не описано иное.

40 Химические название соединений в примерах и примерах получения определяли на основании их химических структур согласно "E-Notebook", версия 12 (PerkinElmer Inc.).

Пример получения 1

Синтез (R)-5-метокси-2-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

45



(1) Синтез (R)-1-((2,4-диметоксибензил)амино)пропан-2-ола

2,4-Диметоксибензальдегид (№ CAS 613-45-65; 55,8 г, 336 ммоль) добавляли в раствор (R)-(-)-1-амино-2-пропанола (№ CAS 2799-16-8; 24,0 г, 320 ммоль) и уксусной кислоты (40,2 мл, 703 ммоль) в THF (440 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Натрия триацетоксиборгидрид (102 г, 479 ммоль) добавляли в реакционную жидкость при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 18 часов. Растворитель концентрировали при пониженном давлении после окончания реакции. 5 н. водный раствор натрия гидроксида (100 мл) и этилацетат (500 мл) добавляли к полученному в результате остатку для отделения органического слоя. Добавляли хлороформ (300 мл) в полученный в результате водный слой для отделения органического слоя. Полученные в результате органические слои объединяли и полученное в результате промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток фильтровали через NH-силикагель (этилацетат) для очистки с получением неочищенного названного соединения (72 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,34 (dd, J=9,4, 12,1 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=3,1, 12,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,39-6,48 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(2) Синтез (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(2-гидроксипропил)-3,3-диметоксипропанамида

DIPEA (173 мл, 995 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 1-(1) (74,7 г, 332 ммоль), 3,3-диметоксипропионовой кислоты (№ CAS 6191-98-6; 38,5 г, 287 ммоль), EDC (95 г, 497 ммоль) и НОВТ (67,2 г, 497 ммоль) в DMF (500 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 14 часов. Воду (1 л) и этилацетат (1 л) добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали водой (1 л) и насыщенным водным раствором натрия хлорида, затем сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (61 г, 179

ммоль).

ESI-MS масса/заряд 342 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-метил-3,4-дигидро-1,4-оксазепин-5(2H)-она PPTS (19,7 г, 78,4 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 1-(2) (53,5 г, 157 ммоль), в толуоле (900 мл) при комнатной температуре, а затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и этилацетат добавляли для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (30,5 г, 110 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,44 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J=14,5 Гц, 1H), 5,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,43-6,48 (m, 3H), 7,24 (d, J=9,0 Гц, 1H).

(4) Синтез (R)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-метил-1,4-оксазепан-5-она 20% палладия гидроксида на угле (3 г, в том числе 50% содержание воды) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 1-(3) (30,5 г, 110 ммоль), в метаноле (500 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через Celite (товарный знак) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (29,1 г, 104 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,05 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,60 (dd, J=5,1, 15,6 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J=2,2, 11,0, 15,4 Гц, 1H), 3,20 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,96 (ddd, J=2,3, 5,5, 12,5 Гц, 1H), 4,37 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=14,5 Гц, 1H), 6,43-6,48 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 1H).

(5) Синтез (R)-2-метил-1,4-оксазепан-5-она

Триэтилсилан (26,2 мл, 164 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 1-(4) (30,5 г, 110 ммоль), в TFA (150 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением названного соединения (12,3 г, 95 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,89 (ddd, J=2,5, 10,9, 15,4 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J=0,9, 7,6, 15,3 Гц, 1H), 3,35 (ddd, J=3,9, 8,4, 15,4 Гц, 1H), 3,57-3,76 (m, 2H), 4,01 (ddd, J=2,5, 5,3, 12,7 Гц, 1H), 5,85-6,07 (m, 1H).

(6) Синтез (R)-5-метокси-2-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

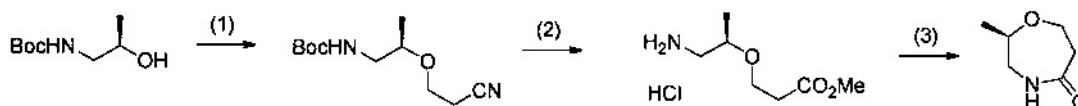
Триметилоксония тетрафторборат (16,8 г, 114 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 1-(5) (13,4 г, 103 ммоль), в DCM (500 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 18 часов. Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната добавляли в реакционную смесь и отделяли органический слой. DCM добавляли в полученный в результате водный слой и отделяли

органический слой. Полученные в результате органические слои объединяли, полученное в результате промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, затем полученное в результате сушили над безводным сульфатом магния, а затем осушитель отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (13,7 г, 96 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (d, J=6,4 Гц, 3H), 2,42 (ddd, J=1,2, 4,5, 15,6 Гц, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 1H).

Пример получения 2

Синтез (R)-2-метил-1,4-оксазепан-5-она



(1) Синтез (R)-трет-бутил(2-(2-цианэтоксипропил)карбамата

DBU (27,3 мл, 182 ммоль) добавляли в раствор (R)-трет-бутил(2-гидроксипропил)карбамата (№ CAS 119768-44-4; 71,0 г, 405 ммоль) в акрилонитриле (400 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 часов. Уксусную кислоту (10,4 мл, 182 ммоль) добавляли в реакционную смесь и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (63,1 г, 276 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,20 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,59 (dd, J=6,3, 6,3 Гц, 2H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,23-3,41 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,61 (td, J=6,3, 9,2 Гц, 1H), 3,75 (td, J=6,3, 9,2 Гц, 1H), 4,88 (brs, 1H).

(2) Синтез (R)-метил-3-((1-аминопропан-2-ил)окси)пропаноата гидрохлорида

Соединение, полученное в примере получения 2-(1) (63,1 г, 276 ммоль), растворяли в 4 М растворе хлороводорода/1,4-диоксана (691 мл) и 5-10% растворе хлороводорода/метанола (140 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. 4 М раствор хлороводорода/1,4-диоксана (311 мл) в дополнительно добавляли в реакционную смесь, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, а затем полученное в результате концентрировали при пониженном давлении. Диэтиловый эфир добавляли к остатку и полученное в результате концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (76,9 г).

ESI-MS масса/заряд 162 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-2-метил-1,4-оксазепан-5-она

DBU (132 мл, 884 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 2-(2) (76,9 г), в метаноле (693 мл) при комнатной температуре и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении.

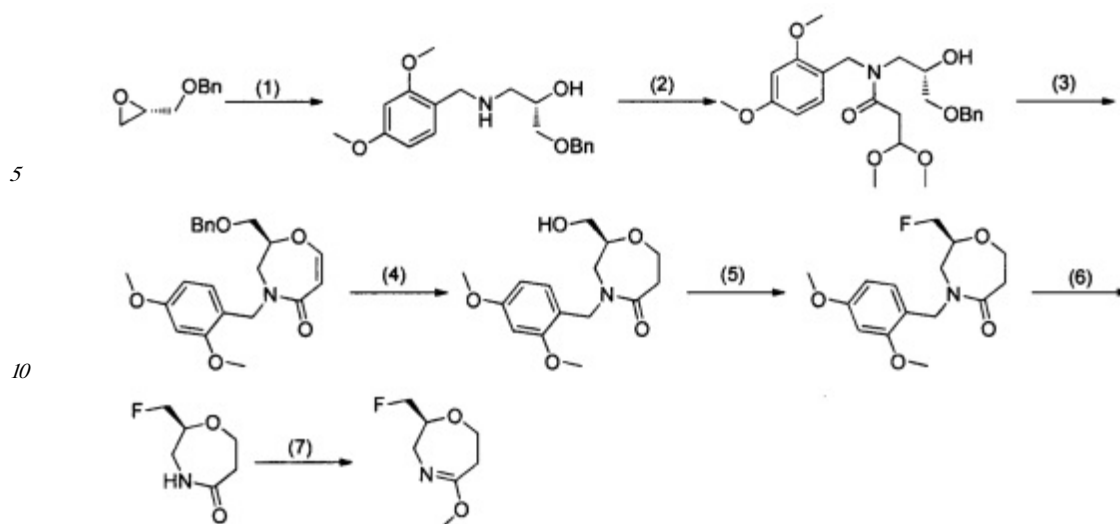
Полученный в результате остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением названного соединения (21,5 г, 166 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,89 (ddd, J=2,5, 10,9, 15,4 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J=0,9, 7,6, 15,3 Гц, 1H), 3,35 (ddd, J=3,9, 8,4, 15,4 Гц, 1H), 3,57-3,76 (m, 2H), 4,01 (ddd, J=2,5, 5,3, 12,7 Гц, 1H), 5,85-6,07 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 130 [M+H]⁺

Пример получения 3

Синтез (S)-2-(фторметил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина



(1) Синтез (S)-1-(бензилокси)-3-((2,4-диметоксибензил)амино)пропан-2-ола

Лития бис(трифторметансульфонил)имид (87 г, 304,5 ммоль) добавляли в раствор 2,4-диметоксибензиламина (№ CAS 20781-20-8; 46,7 мл, 310,6 ммоль) и (S)-(+)-бензилглицидилового эфира (№ CAS 16495-13-9; 50,0 г, 304,5 ммоль) в DCM (1,0 л) при охлаждении водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Воду добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органические слои сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (119,4 г).

ESI-MS масса/заряд 332 [M+H]⁺

(2) Синтез (S)-N-(3-(бензилокси)-2-гидроксипропил)-N-(2,4-диметоксибензил)-3,3-диметоксипропанамида

EDC (88 г, 456,7 ммоль) и НОВТ (456,7 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 3-(1) (119,4 г), 3,3-диметоксипропионовой кислоты (47,0 г, 350,1 ммоль) и DIPEA (159 мл) в DMF (800 мл) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, а затем добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор натрия хлорида. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель + силикагель, этилацетат). Полученный в результате фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (125,5 г).

ESI-MS масса/заряд 470 [M+Na]⁺

(3) Синтез (S)-2-((бензилокси)метил)-4-(2,4-диметоксибензил)-3,4-дигидро-1,4-оксазепин-5(2H)-она

Раствор соединения, полученного в примере получения 3-(2) (125,5 г), и PPTS (35,2 г, 140,2 ммоль) в ксилоле (1 л) нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали колоночной хроматографией (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (57,7 г, 150 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 384 [M+H]⁺, 406 [M+Na]⁺

(4) Синтез (S)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-5-она

Смесь соединения, полученного в примере получения 3-(3) (57,7 г, 150,5 ммоль), 20% палладия гидроксида на угле (6 г, в том числе 50% содержание воды), уксусной кислоты (20 мл) и этанола (600 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 4-5 МПа и 70°C в течение 50 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Нерастворимые вещества отфильтровывали через Celite (товарный знак) и полученное в результате промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (33,7 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,83 (dd, J=5,1, 7,0 Гц, 1H), 2,63 (dd, J=5,1, 15,2 Гц, 1H), 2,95 (ddd, J=2,7, 11,3, 15,6 Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,51 (dd, J=8,2, 16,0 Гц, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (ddd, J=2,3, 5,1, 12,5 Гц, 1H), 4,36 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J=14,5 Гц, 1H), 6,43-6,47 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 296 [M+H]⁺, 318 [M+Na]⁺

(5) Синтез (S)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-(фторметил)-1,4-оксазепан-5-она

Перфторбутансульфонилфторид (45,1 мл, 251,0 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 3-(4) (33,7 г, 114,1 ммоль), DIPEA (49,2 мл, 285,3 ммоль) и тетрабутиламония дифтортрифенилсиликата (73,9 г, 136,9 ммоль) в THF (600 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смешанный растворитель толуол/этилацетат (5/1) и насыщенный водный раствор натрия хлорида добавляли к полученному в результате остатку для отделения органического слоя. Далее органический слой дважды промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) и колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением неочищенного названного соединения (41 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,62 (dd, J=5,5, 15,2 Гц, 1H), 2,96 (ddd, J=2,3, 11,3, 15,2 Гц, 1H), 3,35-3,68 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (ddd, J=2,3, 5,1, 12,5 Гц, 1H), 4,09-4,36 (m, 2H), 4,40 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J=14,5 Гц, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 298 [M+H]⁺

(6) Синтез (S)-2-(фторметил)-1,4-оксазепан-5-она

Триэтилсилан (27,4 мл, 171,7 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 3-(5) (41 г), в TFA (300 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (15 г, 101,94 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,54 (ddd, J=2,0, 5,1, 15,6 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=2,7, 11,3, 15,6 Гц, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 3,46 (ddd, J=3,5, 8,6, 15,2 Гц, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 4,07 (ddd, J=2,7, 5,1, 12,5 Гц, 1H), 4,24-4,53 (m, 2H), 6,50 (brs, 1H).

(7) Синтез (S)-2-(фторметил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

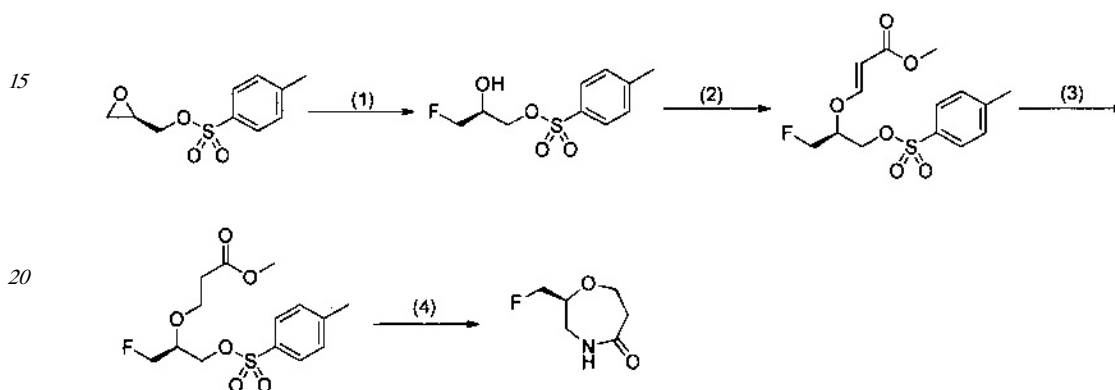
Триметилоксония тетрафторборат (17,34 г, 117,2 ммоль) добавляли в раствор

соединения, полученного в примере получения 3-(6) (15 г, 101,94 ммоль), в DCM (400 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В смесь добавляли хлороформ для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (14,9 г, 93 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,47 (ddd, $J=1,2, 4,3, 15,6$ Гц, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,45-3,70 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,98 (ddd, $J=3,1, 4,3, 12,1$ Гц, 1H), 4,30-4,50 (m, 2H).

Пример получения 4

Синтез (S)-2-(фторметил)-1,4-оксазепан-5-она



(1) Синтез (S)-3-фтор-2-гидроксипропил-4-метилбензолсульфоната

Диэтиловый эфир (1,00 л), (2R)-(-)-глицидилтозилат (№ CAS 113826-06-5; 50,0 г, 219 ммоль) и бензоилфторид (33,4 мл, 307 ммоль) добавляли в смесь (R,R)-(-)-N,N'-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальта(II) (9,26 г, 15,3 ммоль), HFIP (64,4 мл, 613 ммоль) и DBN (1,51 мл, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем добавляли 7 М раствор аммиака/метанол (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К полученному в результате остатку добавляли этилацетат (300 мл) и полученное в результате последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (45,5 г, 183 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,28-2,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 4,03-4,18 (m, 3H), 4,34-4,54 (m, 2H), 7,37 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J=8,2$ Гц, 2H).

ESI-MS масса/заряд 271 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2) Синтез (S,E)-метил-3-((1-фтор-3-(тозилокси)пропан-2-ил)окси)акрилата

Раствор соединения, полученного в примере получения 4-(1) (45,5 г, 183 ммоль), NMM (12,1 мл, 110 ммоль) и метилпропионата (№ CAS 922-67-8; 19,8 мл, 238 ммоль) в THF (315 мл) перемешивали при охлаждении льдом в течение 3 часов. Уксусную кислоту (6,29 мл, 110 ммоль) добавляли в реакционную смесь, а затем добавляли воду и этилацетат. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, а затем концентрировали при пониженном давлении.

Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (49,2 г, 148 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,11-4,37 (m, 3H), 4,42-4,66 (m, 2H), 5,26 (d, J=12,5 Гц, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,76-7,83 (m, 2H).

ESI-MS масса/заряд 355 [M+Na]⁺

(3) Синтез (S)-метил-3-((1-фтор-3-(тозилокси)пропан-2-ил)окси)пропаноата

Суспензию соединения, полученного в примере получения 4-(2) (48,8 г, 147 ммоль), и 5% палладия на угле (6,25 г, в том числе 50% содержание воды) в этаноле (279 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Нерастворимые вещества удаляли, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (45,8 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 2,53 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,27-3,87 (m, 3H), 4,08 (dt, J=1,6, 5,5 Гц, 2H), 4,29-4,53 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 2H).

ESI-MS масса/заряд 357 [M+Na]⁺

(4) Синтез (S)-2-(фторметил)-1,4-оксазепан-5-она

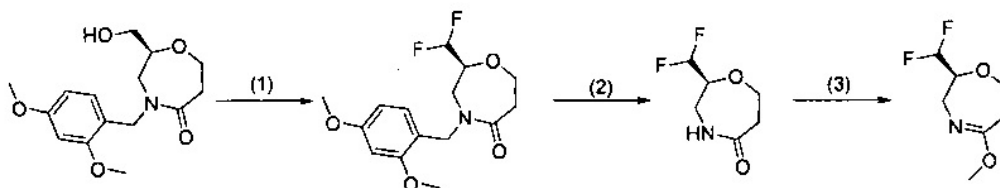
Смесь соединения, полученного в примере получения 4-(3) (45,8 г, 137 ммоль), и 7 М раствора аммиак/метанол (391 мл, 2,74 моль) перемешивали в автоклаве при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Метанол (300 мл) и DBU (41,0 мл, 274 ммоль) добавляли к остатку при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (10,4 г, 70,7 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,54 (ddd, J=2,0, 5,1, 15,6 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=2,7, 11,3, 15,6 Гц, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 3,46 (ddd, J=3,5, 8,6, 15,2 Гц, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 4,07 (ddd, J=2,7, 5,1, 12,5 Гц, 1H), 4,24-4,53 (m, 2H), 6,50 (brs, 1H).

ESI-MS масса/заряд 295 [M+M+H]⁺

Пример получения 5

Синтез (S)-2-(дифторметил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина



(1) Синтез (S)-2-(дифторметил)-4-(2,4-диметоксибензил)-1,4-оксазепан-5-она

Оксалилхлорид (1,18 мл, 14,0 ммоль) добавляли в раствор DMSO (1,03 мл, 14,5 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере азота при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и раствор соединения, полученного в примере получения 3-(4) (3,30 г, 11,2 ммоль), в THF (40 мл) каплями добавляли при той же температуре. После перемешивания смеси при той же температуре в течение 1 часа каплями добавляли DIPEA (7,79 мл, 44,7 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 1 часа. В смесь добавляли водный раствор аммония хлорида и этилацетат для отделения органического слоя. Органический слой

промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в DCM (66 мл) и полученное в результате охлаждали до -78°C . В смесь добавляли BAST (6,18 мл, 33,5 ммоль) при той же температуре, затем полученное в результате медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Насыщенный водный раствор натрия хлорида и этилацетат добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (1,13 г, 3,58 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,63 (dd, $J=5,1, 15,6$ Гц, 1H), 2,97 (ddd, $J=2,4, 11,4, 15,6$ Гц, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,60 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,36 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 5,47-5,76 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Синтез (S)-2-(дифторметил)-1,4-оксазепан-5-она

Триэтилсилан (0,881 мл, 5,52 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 5-(1) (1,16 г, 3,68 ммоль), в TFA (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат \rightarrow этилацетат/метанол) с получением названного соединения (472 мг, 2,86 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,57 (ddd, $J=1,9, 4,8, 15,7$ Гц, 1H), 2,95 (ddd, $J=2,7, 11,3, 15,6$ Гц, 1H), 3,35 (dd, $J=7,8, 15,4$ Гц, 1H), 3,54 (ddd, $J=3,7, 8,8, 15,5$ Гц, 1H), 3,63-3,78 (m, 2H), 4,14 (ddd, $J=2,7, 5,0, 12,8$ Гц, 1H), 5,63-5,92 (m, 1H), 6,00 (brs, 1H).

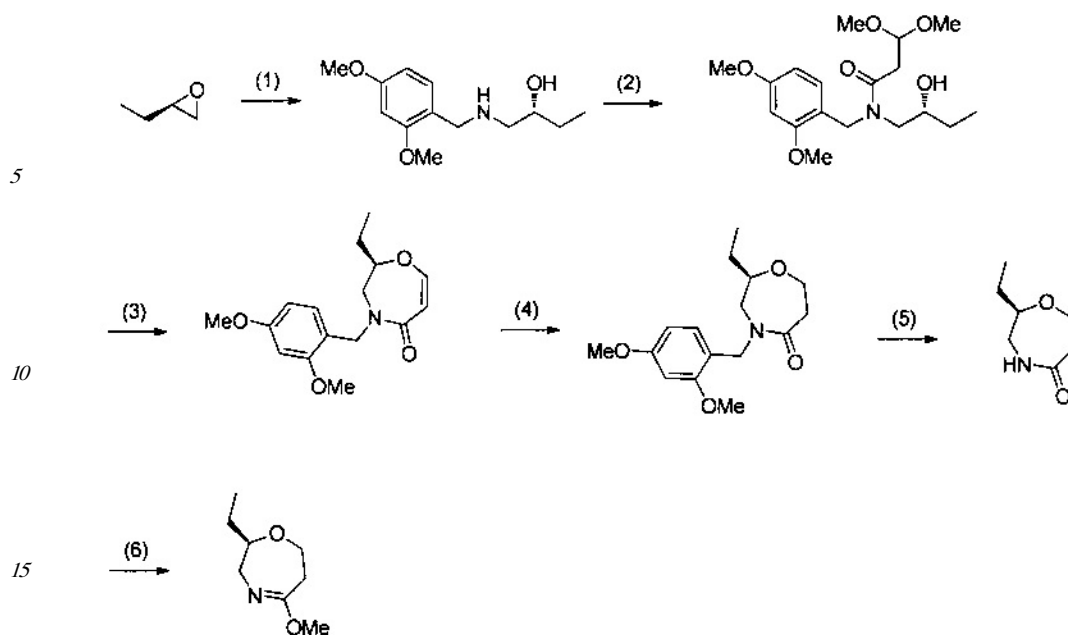
(3) Синтез (S)-2-(дифторметил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

Триметилоксония тетрафторборат (597 мг, 4,04 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 5-(2) (580 мг, 3,51 ммоль), в DCM (100 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 20 минут, затем нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 14 часов. Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В смесь добавляли хлороформ для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (450 мг, 2,51 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,47 (ddd, $J=1,2, 4,2, 15,6$ Гц, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,46-3,61 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,77 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 5,57-5,86 (m, 1H).

Пример получения 6

Синтез (R)-2-этил-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина



(1) Синтез (R)-1-((2,4-диметоксибензил)амино)бутан-2-ола

Согласно способу из примера получения 3-(1) получали неочищенное названное соединение (15,7 г) из (R)-(+)-1,2-эпоксибутана (№ CAS 3760-95-0; 5,0 г, 69 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (15,7 г, 65,8 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 240 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(2-гидроксибутил)-3,3-диметоксипропаномида

Согласно способу из примера получения 1-(2) названное соединение (16,3 г, 45,9 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 6-(1) (15,7 г), и 3,3-диметоксипропионовой кислоты (8,80 г, 65,6 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 378 [M+Na]⁺

(3) Синтез (R)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-этил-3,4-дигидро-1,4-оксазепин-5(2H)-она

Согласно способу из примера получения 1-(3) названное соединение (5,88 г, 20,2 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 6-(2) (16,3 г, 45,9 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 292 [M+H]⁺

(4) Синтез (R)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-этил-1,4-оксазепан-5-она

Согласно способу из примера получения 1-(4) названное соединение (5,92 г, 20,2 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 6-(3) (5,88 г, 20,2 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 316 [M+Na]⁺

(5) Синтез (R)-2-этил-1,4-оксазепан-5-она

Согласно способу из примера получения 1-(5) названное соединение (2,78 г, 19,4 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 6-(4) (5,92 г, 20,2 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,96 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,54 (dd, J=4,5, 15,4 Гц, 1H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,08 (dd, J=7,4, 14,1 Гц, 1H), 3,27-3,41 (m, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 4,04 (ddd, J=2,3, 5,3, 12,7 Гц, 1H), 6,02-6,22 (m, 1H).

(6) Синтез (R)-2-этил-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

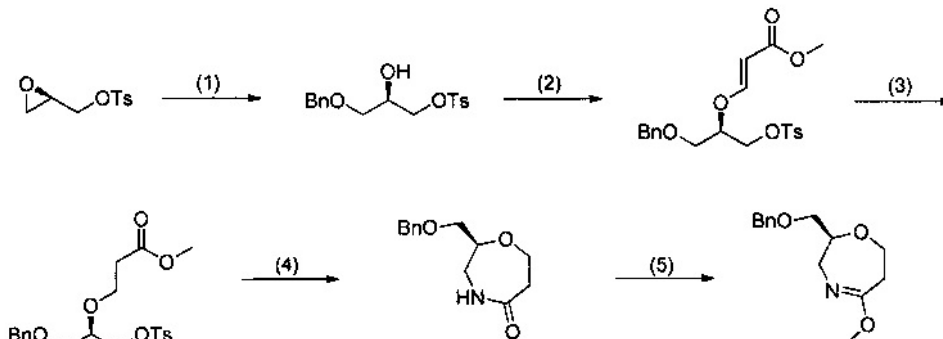
Согласно способу из примера получения 1-(6) названное соединение (2,51 г, 16,0 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 6-(5) (2,78 г, 19,4

ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, J=8,0 Гц, 3H), 1,44-1,57 (m, 2H), 2,43 (ddd, J=1,2, 4,5, 15,4 Гц, 1H), 2,87 (ddd, J=3,1, 11,5, 15,0 Гц, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,87-3,95 (m, 1H).

Пример получения 7

Синтез (S)-2-((бензилокси)метил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина



(1) Синтез (R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропил-4-метилбензолсульфоната

Комплекс бора трифторид-этиловый эфир (0,694 мл, 5,48 ммоль) добавляли в смесь (2R)-(-)-глицидилтозилата (25,0 г, 109 ммоль), бензилового спирта (22,7 мл, 219 ммоль) и толуола (200 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь дважды промывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (50,0 мл) и дополнительно дважды водой (50,0 мл). Этанол добавляли в органический слой, пока суспензия не становилась прозрачной. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (28,0 г, 83,0 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,40 (d, J=5,5 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,96-4,15 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,26-7,39 (m, 7H), 7,75-7,82 (m, 2H).

(2) Синтез (R,E)-метил-3-((1-(бензилокси)-3-(тозилокси)пропан-2-ил)окси)акрилата

Смесь соединения, полученного в примере получения 7-(1) (28,0 г, 83,2 ммоль), метилпропиолата (15,3 мл, 183 ммоль), NMM (9,15 мл, 83,2 ммоль) и THF (280 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (34,7 г, 82,5 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 3,57 (dd, J=1,8, 4,9 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,44-4,55 (m, 2H), 5,20 (d, J=12,5 Гц, 1H), 7,24-7,40 (m, 8H), 7,75-7,78 (m, 2H).

(3) Синтез (R)-метил-3-((1-(бензилокси)-3-(тозилокси)пропан-2-ил)окси)пропаноата

Добавляли 10% палладия на угле (4,39 г, в том числе 50% содержание воды) в раствор соединения, полученного в примере получения 7-(2) (34,7 г, 82,5 ммоль), в этаноле (347 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 часов. Нерастворимые вещества отфильтровывали через Celite (товарный знак). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (34,5 г, 82,0 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 2,51 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,74-7,82 (m, 2H).

(4) Синтез (S)-2-((бензилокси)метил)-1,4-оксазепан-5-она

Соединение, полученное в примере получения 7-(3) (22,0 г, 52,1 ммоль), растворяли в 7 М растворе аммиак/метанол (100 мл, 700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закупоренной пробирке при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь переносили в колбу в форме баклажана и добавляли DBU (24,9 мл, 167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Полученное в результате охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (5,56 г, 23,6 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,48-2,56 (m, 1H), 2,91 (ddd, J=2,7, 11,0, 15,5 Гц, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,53 (dd, J=4,7, 9,8 Гц, 1H), 3,61-3,76 (m, 2H), 4,04 (ddd, J=2,7, 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,49-4,60 (m, 2H), 5,92 (brs, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H).

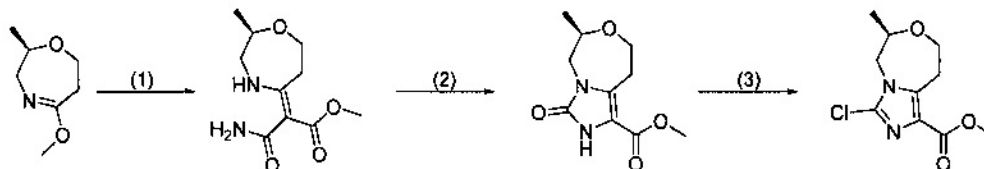
(5) Синтез (S)-2-((бензилокси)метил)-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина

Триметилоксония тетрафторборат (1,51 г, 10,2 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 7-(4) (2,00 г, 8,50 ммоль), в DCM (40,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (2,12 г, 8,50 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (ddd, 1,2, 4,4, 15,5 Гц, 1H), 2,90 (ddd, J=3,1, 11,6, 15,3 Гц, 1H), 3,41-3,65 (m, 9H), 3,97 (ddd, J=3,1, 4,6, 12,2 Гц, 1H), 4,53-4,60 (m, 2H), 7,27-7,42 (m, 5H).

Пример получения 8

Синтез (R)-метил-3-хлор-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата



(1) Синтез (R)-метил-3-амино-2-(2-метил-1,4-оксазепан-5-илиден)-3-оксопропаноата

Раствор соединения, полученного в примере получения 1-(6) (16,0 г, 156 ммоль), и метилкарбамоилацетат (№ CAS 51513-29-2; 18,3 г, 156 ммоль) в THF (40 Ml)/DMF (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (14,2 г, 62,2 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,33-3,66 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 4,04-4,10 (m, 1H).

(2) Синтез (R)-метил-6-метил-3-оксо-2,3,5,6,8,9-гексагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Йодбензолдиацетат (24,1 г, 74,7 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 8-(1) (14,2 г, 62,2 ммоль), в THF (100 мл)/толуоле (100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. Насыщенный водный

раствор натрия бикарбоната (60 мл) и насыщенный водный раствор натрия сульфата (60 мл) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (9,97 г, 44,1 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,86 (ddd, $J=2,4, 11,0, 16,3$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=9,0, 14,7$ Гц, 1H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,29 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H).

ESI-MS масса/заряд 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) Синтез (R)-метил-3-хлор-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

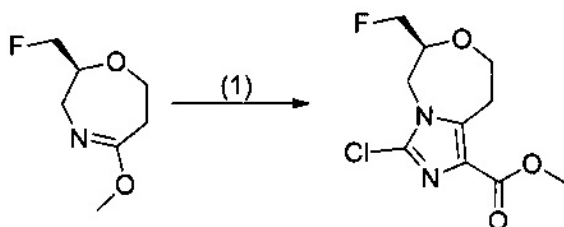
Смесь соединения, полученного в примере получения 8-(2) (9,97 г, 44,1 ммоль), и фосфора оксихлорида (60 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (5,94 г, 24,3 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 3,02 (ddd, $J=2,7, 10,8, 16,4$ Гц, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример получения 9

Синтез (S)-метил-3-хлор-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата



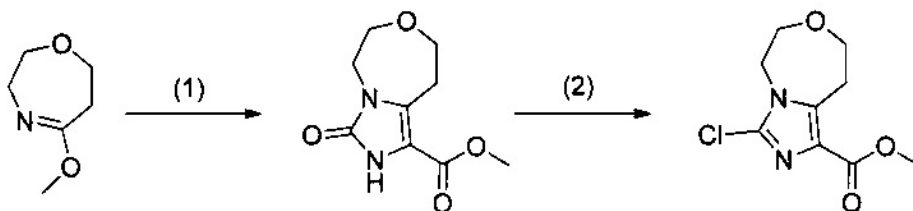
Согласно способу из примеров получения 8-(1), 8-(2) и 8-(3) названное соединение (1,77 г, 6,74 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 3-(7) (9,39 г, 58,3 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,02 (ddd, $J=2,7, 11,4, 16,4$ Гц, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,33-4,65 (m, 3H).

ESI-MS масса/заряд 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример получения 10

Синтез метил-3-хлор-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата



(1) Синтез метил-3-оксо-2,3,5,6,8,9-гексагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-

карбоксилата

Согласно способам из примеров получения 8-(1) и 8-(2) названное соединение (13,0 г, 6,74 ммоль) получали из 5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина (№ CAS 384330-36-3; 25,0 г, 194 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,26-3,30 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,00-4,03 (m, 2H), 8,20 (brs, 1H).

ESI-MS масса/заряд 213 [M+H]⁺

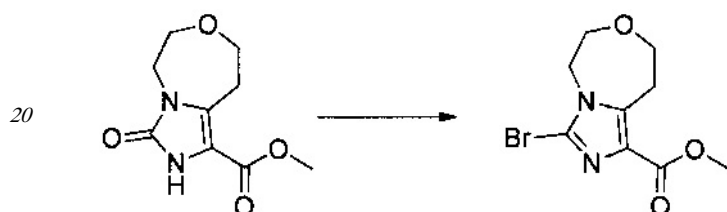
(2) Синтез метил-3-хлор-5,6,8,9-гексагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера получения 8-(3) названное соединение (7,58 г, 32,9 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 10-(1) (11 г, 51,8 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,51-3,55 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,25-4,28 (m, 2H).

Пример получения 11

Синтез метил-3-бром-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

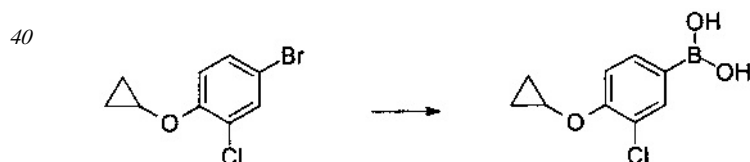


Фосфора оксидбромид (25,0 г, 87,2 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 10-(1) (7,64 г, 36,0 ммоль), в толуоле (140 мл) и смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли лед и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и смесь перемешивали в течение 3 часов. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат три раза экстрагировали хлороформом. Полученный в результате органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, а затем полученное в результате концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток три раза промывали этилацетатом с получением названного соединения (3,18 г, 11,6 ммоль). Фильтрат концентрировали и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (0,84 г, 3,1 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,42-3,61 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,25 (t, J=3,5 Гц, 2H).

Пример получения 12

Синтез (3-хлор-4-циклопропоксифенил)бороновой кислоты



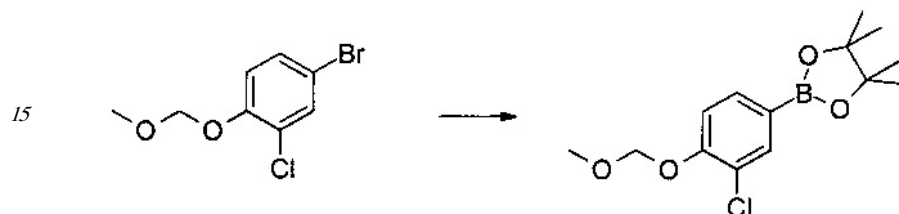
Каплями добавляли раствор н-бутиллитий/н-гексан (2,69 моль/л, 1,70 мл) в раствор 4-бром-2-хлор-1-циклопропоксибензола (CAS 869569-68-6; 1,10 г, 4,44 ммоль) в THF (8,5 мл) при -78°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Триэтилборат (0,980 мл, 5,79 ммоль) медленно добавляли в реакционную смесь, затем сухой лед удаляли из охлаждающей бани, и затем смесь перемешивали, пока внутренняя

температура не повысилась до 0°C. Насыщенный водный раствор аммония хлорида и этилацетат добавляли в смесь для отделения органического слоя. Полученное в результате промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К полученному в результате остатку добавляли эфир и полученное в результате твердое вещество собирали фильтрацией с получением названного соединения (520 мг, 2,45 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,85-0,98 (m, 4H), 3,87-3,98 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H).

Пример получения 13

Синтез 2-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

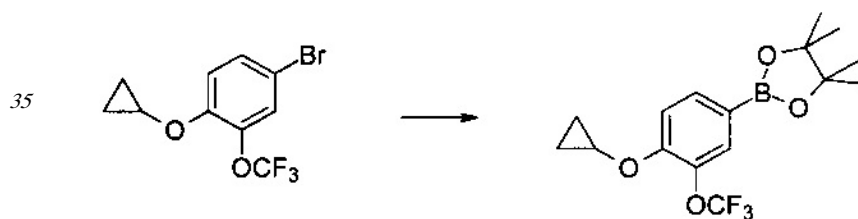


Смесь 4-бром-2-хлор-1-(метоксиметокси)бензола (CAS 1301146-84-8; 4,85 г, 19,3 ммоль), бис(пинаколат)дибора (6,87 г, 27,1 ммоль), калия ацетата (5,73 г, 58,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,788 г, 0,964 ммоль) перемешивали в DMSO (76 мл) при 80°C в течение 5 часов. Воду и диэтиловый эфир добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (4,50 г, 15,1 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (s, 12H), 3,51 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,6 Гц, 1H).

Пример получения 14

Синтез 2-(4-циклопропокси-3-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



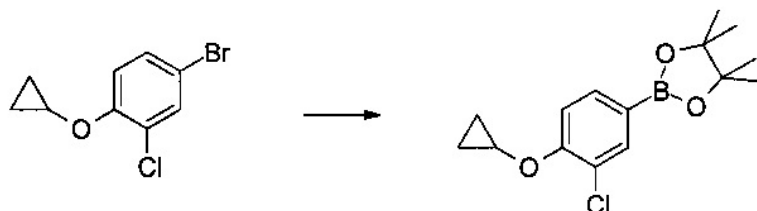
Согласно способу из примера получения 13 названное соединение (1,05 г, 3,05 ммоль) получали из 4-бром-1-циклопропокси-2-(трифторметокси)бензола (CAS 1337606-89-9; 1,30 г, 4,38 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,76-0,84 (m, 4H), 1,33 (s, 12H), 3,76-3,90 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 (qd, J=1,3, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=1,5, 8,2 Гц, 1H).

Пример получения 15

Синтез 2-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

5



Согласно способу из примера получения 13 названное соединение (1,10 г, 3,73 ммоль) получали из 4-бром-2-хлор-1-циклопропоксибензола (CAS 869569-68-6; 1,10 г, 4,44 ммоль).

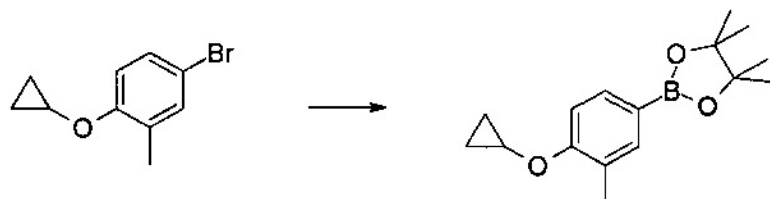
10

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 0,74-0,96 (m, 4H), 1,33 (s, 12H), 3,71-3,94 (m, 1H), 7,28 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=1,6, 8,2$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,6$ Гц, 1H).

Пример получения 16

Синтез 2-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

15



20

Согласно способу примера получения 13 названное соединение (1,20 г, 4,38 ммоль) получали из 4-бром-1-циклопропокси-2-метилбензола (CAS 1243345-41-6; 2,00 г, 8,81 ммоль).

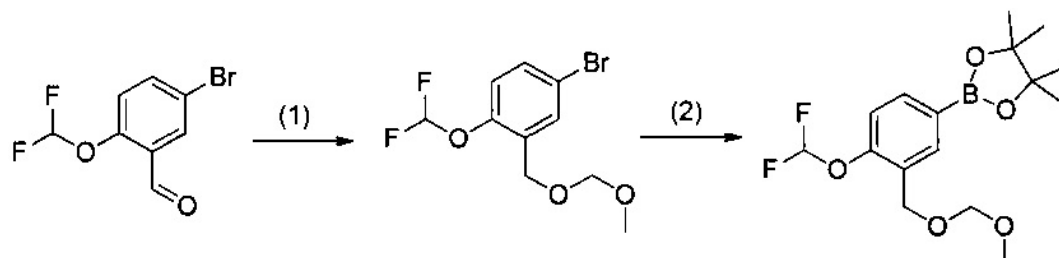
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 0,62-0,85 (m, 4H), 1,33 (s, 12H), 2,16 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,65 (brd, $J=8,2$ Гц, 1H).

25

Пример получения 17

Синтез 2-(4-(дифторметокси)-3-((метоксиметокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

30



35

(1) Синтез 4-бром-1-(дифторметокси)-2-((метоксиметокси)метил)бензола

Добавляли натрия боргидрид (113 мг, 2,99 ммоль) в раствор 5-бром-2-(дифторметокси)бензальдегида (№ CAS 329269-64-9; 750 мг, 2,99 ммоль) в метаноле (15 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли уксусную кислоту, смесь нагревали до комнатной температуры, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с метанолом для трехкратного азеотропного выпаривания и дополнительно смешивали с хлороформом для азеотропного выпаривания.

40

Полученный в результате остаток растворяли в DCM. К полученному в результате раствору добавляли диметоксиметан (5,29 мл, 59,8 ммоль). Дифосфора пентаоксид (4,24 г, 29,9 ммоль) добавляли в реакционную смесь при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 минут. Калия карбонат (20 г, 145 ммоль) добавляли в реакционный раствор, а затем смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционный раствор фильтровали, а затем фильтрат концентрировали

45

при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (622 мг, 2,09 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,42 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,50 (t, J=73,8 Гц, 1H) 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H) 7,43 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H) 7,65 (d, J=2,3 Гц, 1H).

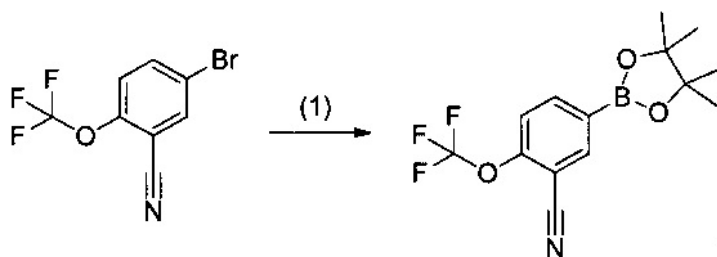
(2) Синтез 2-(4-(дифторметокси)-3-((метоксиметокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (171 мг, 209 мкмоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере получения 17-(1) (622 мг, 2,09 ммоль), калия ацетата (616 мг, 6,28 ммоль) и бис(пинаколат)дибора (1,06 г, 4,19 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, затем полученное в результате промывали пять раз водой, а затем насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (726 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (s, 12H), 3,42 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,55 (dt, J=1,2, 74,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,2 Гц, 1H).

Пример получения 18

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)бензонитрила

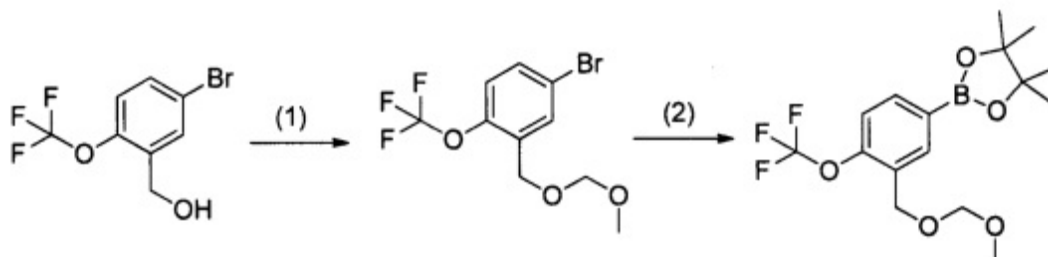


Согласно способу из примера получения 17-(2) неочищенное названное соединение (744 мг) получали из 5-бром-2-(трифторметокси)бензонитрила (№ CAS 1210906-15-2; 500 мг, 1,88 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,35 (s, 12H), 7,37 (qd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H).

Пример получения 19

Синтез 2-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



(1) Синтез 4-бром-2-((метоксиметокси)метил)-1-(трифторметокси)бензола

Хлорметилметиловый эфир (2,80 мл, 36,9 ммоль) добавляли в раствор (5-бром-2-

(трифторметокси)фенил)метанола (№ CAS 685126-86-7; 5,00 г, 18,4 ммоль) и DIPEA (9,64 мл, 55,3 ммоль) в DCM (50 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 13 часов. Воду добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (5,60 г, 17,8 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,42 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,12 (dd, J=1,6, 9,0 Гц, 1H) 7,44 (dd, J=2,5, 8,8 Гц, 1H) 7,70 (d, J=2,0 Гц, 1H).

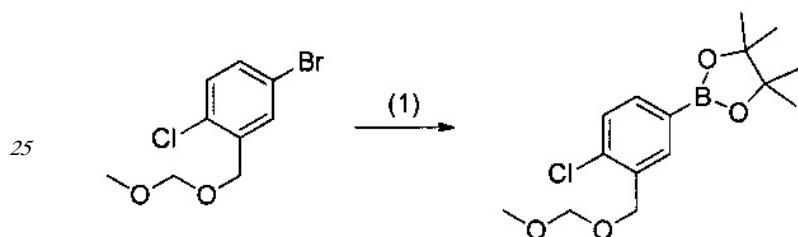
(2) Синтез 2-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

Согласно способу из примера получения 17-(2) неочищенное названное соединение (1,66 г) получали из соединения, полученного в примере получения 19-(1) (1,12 г, 3,56 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (s, 12H), 3,43 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,74, (s, 2H), 7,24 (qd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,95 (d, 1,6 Гц, 1H).

Пример получения 20

Синтез 2-(4-хлор-3-((метоксиметокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

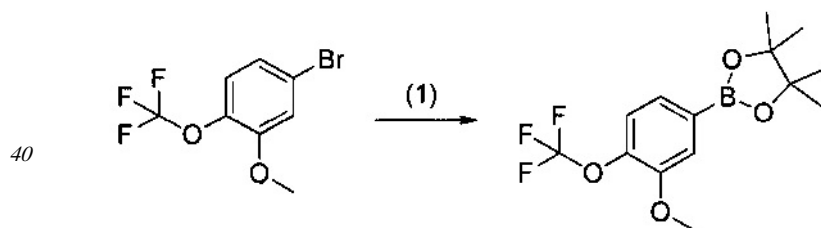


Согласно способу из примера получения 17-(2) названное соединение (3,36 г, 10,8 ммоль) получали из 4-бром-1-хлор-2-((метоксиметокси)метил)бензола (№ CAS 790228-98-7; 3,95 г, 14,9 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (s, 12H), 3,48 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,5 Гц, 1H).

Пример получения 21

Синтез 2-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

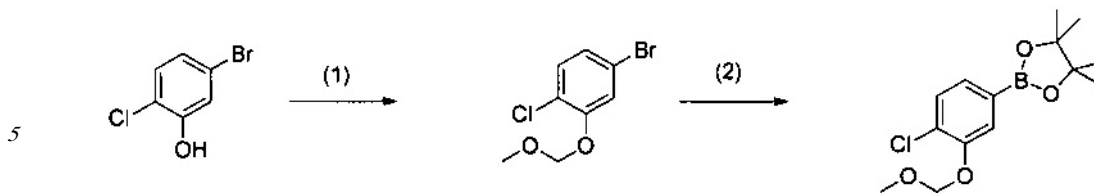


Согласно способу из примера получения 17-(2) названное соединение (4,58 г, 14,4 ммоль) получали из 4-бром-2-метокси-1-(трифторметокси)бензола (№ CAS 672948-65-1; 5,23 г, 19,7 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,35 (s, 12H), 3,92, (s, 3H), 7,23 (qd, J=1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,40 (m, 2H).

Пример получения 22

Синтез 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



(1) Синтез 4-бром-1-хлор-2-(метоксиметокси)бензола

10 Хлорметилметиловый эфир (0,44 мл, 5,78 ммоль) добавляли в смесь 5-бром-2-хлорфенола (№ CAS 183802-98-4; 1,00 г, 4,82 ммоль), калия карбоната (2,00 г, 14,5 ммоль) и ацетона (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду и этилацетат добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (1,20 г, 4,77 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,08 (dd, $J=2,2$, 8,4 Гц, 1H), 7,25 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H).

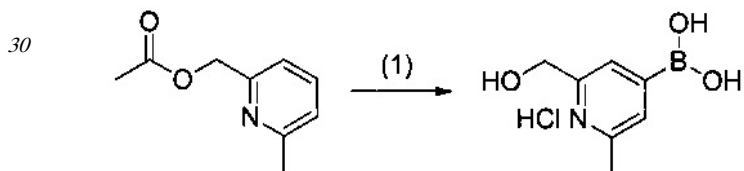
20 (2) Синтез 2-(4-хлор-3-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

Согласно способу из примера получения 17-(2) названное соединение (688 мг, 2,30 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 22-(1) (1,20 г, 4,77 ммоль).

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 12H), 3,54 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H)

Пример получения 23

Синтез (2-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты гидрохлорида



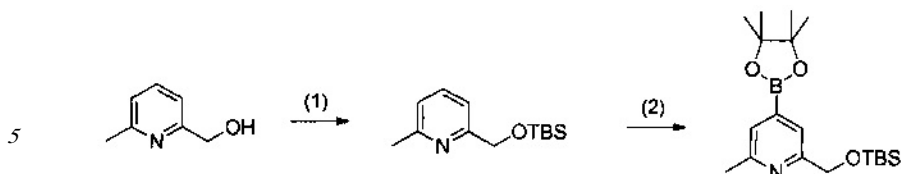
35 Раствор, содержащий (6-метилпиридин-2-ил)метилацетат (№ CAS 13287-64-4; 839 мг, 5,08 ммоль), бис(пинаколат)дибор (1,29 г, 5,08 ммоль), бис(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксидиридия(I) (337 мг, 0,508 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (136 мг, 0,508 ммоль) в ТВМЕ (9,08 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (15,1 мл) и в смесь добавляли 5 н. соляную кислоту (5,08 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 48 часов и THF выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате раствор четыре раза промывали диэтиловым эфиром, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество промывали с помощью DCM с получением названного соединения (514 мг, 2,53 ммоль).

45 ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm): 2,78 (brs, 3H), 4,93 (brs, 2H), 7,95 (brs, 1H), 8,03 (brs, 1H).

Пример получения 24

Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридина



(1) Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридина

Имидазол (2,16 г, 31,7 ммоль) и TBSCl (4,04 г, 26,8 ммоль) последовательно добавляли в раствор 6-метил-2-пиридинметанола (№ CAS 1122-71-0; 3,00 г, 24,4 ммоль) в DMF (50 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Воду и н-гептан добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (4,70 г, 19,8 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,12 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 2,52 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,7 Гц, 1H).

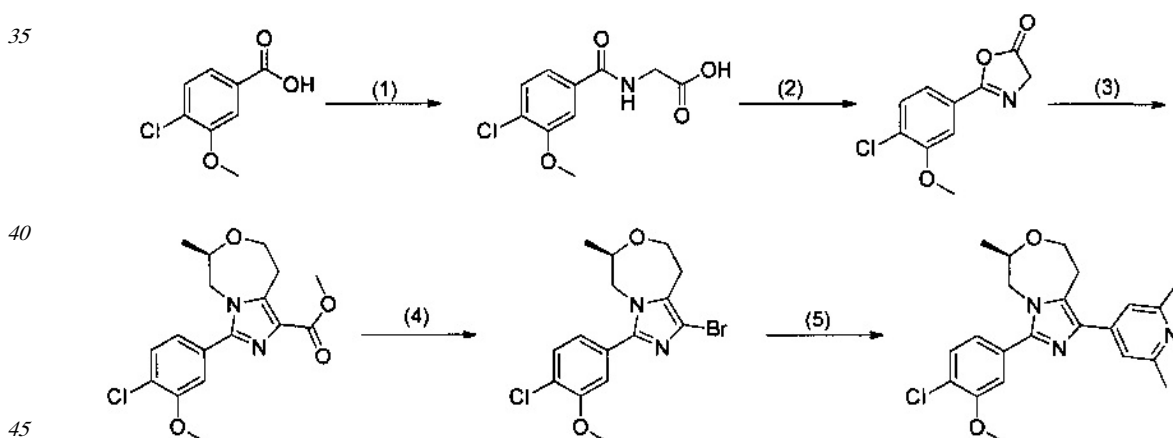
(2) Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина

Смесь соединения, полученного в примере получения 24-(1) (2,00 г, 8,42 ммоль), бис(пинаколат)дибора (2,14 г, 8,42 ммоль), бис(1,5-циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридия (I) (168 мг, 0,253 ммоль) и 4,4-ди-трет-бутил-2,2-дипиридила (68 мг, 0,253 ммоль) в ТВМЕ (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (450 мг, 1,24 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,12 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,35 (s, 12H), 2,52 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

Пример 1

Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез 2-(4-хлор-3-метоксибензамидо)уксусной кислоты

Смесь 4-хлор-3-метоксибензойной кислоты (№ CAS 85740-98-3; 25,0 г, 134 ммоль), тионилхлорида (19,6 мл, 268 ммоль) и DMF (1,04 мл) перемешивали в толуоле (428 мл)

при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного хлорангидрида кислоты. Полученный в результате неочищенный хлорангидрид кислоты растворяли в соответствующем количестве THF и к смеси добавляли глицин (№ CAS 56-40-6; 17,93 г, 161 ммоль). 3 н. водный раствор натрия гидроксида (134 мл) медленно добавляли в смесь при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли соляной кислотой и добавляли этилацетат. Отделяли органический слой и полученные в результате органические слои последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (31,1 г, 128 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm): 3,94-3,97 (m, 3H), 4,07-4,12 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,81 (brs, 1H).

(2) Синтез 2-(4-хлор-3-метоксифенил)оксазол-5(4H)-она

Раствор соединения, полученного в примере 1-(1) (30,5 г, 125 ммоль), и NMM (14,5 мл, 131 ммоль) в THF (300 мл) охлаждали до -10°C. Метилхлорформиат (10,2 мл, 131 ммоль) каплями добавляли в реакционный раствор при той же температуре. После завершения добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Образующиеся нерастворимые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество промывали н-гептаном с получением названного соединения (24,3 г, 108 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,97 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H).

(3) Синтез (R)-метил-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Раствор соединения, полученного в примере получения 1-(6) (1,90 г, 13,3 ммоль), и соединения, полученного в примере 1-(2) (3,0 г, 13,3 ммоль), в THF (24 мл) нагревали и перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток растворяли в метаноле (30 мл). В смесь добавляли натрия метоксид (718 мг, 13,3 ммоль) и полученное в результате перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат.

Органический слой отделяли и последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,47 г, 9,89 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (d, J=6,3 Гц, 3H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,06 (dd, J=4,7, 16,4 Гц, 1H), 4,17-4,24 (m, 2H), 6,87 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(4) (R)-1-бром-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин

Раствор соединения, полученного в примере 1-(3) (3,47 г, 9,89 ммоль), и 5 н. водный раствор натрия гидроксида (9,9 мл, 49,5 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли с помощью 5 н. соляной кислоты. Смесь концентрировали при пониженном

давлении. DMF (20 мл), калия карбонат (2,32 г, 16,8 ммоль) и NBS (1,99 г, 11,2 ммоль) добавляли к остатку и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Водный раствор натрия тиосульфата и этилацетат добавляли в реакционную смесь. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (2,42 г, 6,51 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,93-3,11 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14-4,26 (m, 2H), 6,85 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(5) Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

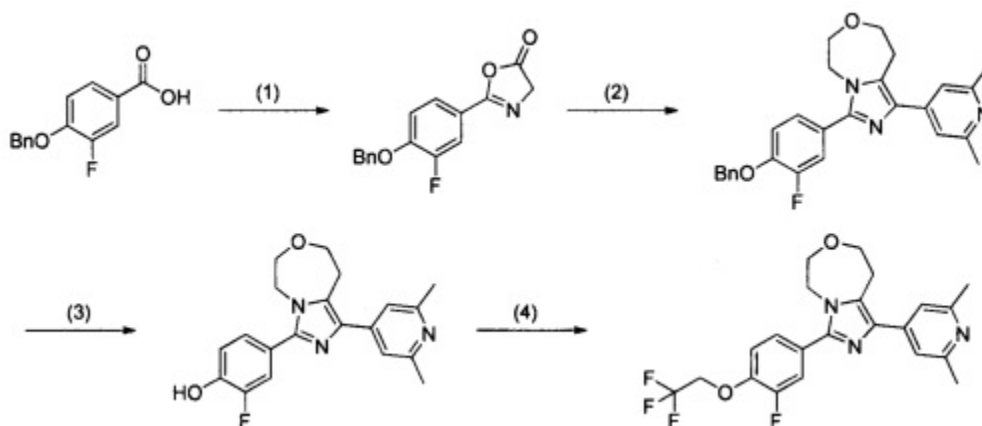
Смесь соединения, полученного в примере 1-(4) (570 мг, 1,53 ммоль), 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (№ CAS 846548-44-5; 463 мг, 3,07 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (89 мг, 0,077 ммоль), водного раствора натрия карбоната (2 М, 2,3 мл) и DME (8 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 1 часа. В смесь добавляли воду и этилацетат. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (388 мг, 0,975 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,19 (ddd, J=2,4, 10,6, 16,0 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=3,9, 16,0 Гц, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 6,93 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 398 [M+H]⁺

Пример 2

Синтез 1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез 2-(4-бензилокси-3-фторфенил)оксазол-5(4H)-она

Согласно способам из примеров 1-(1) и 1-(2) названное соединение (1,58 г, 5,54 ммоль) получали из 4-бензилокси-3-фторбензоата (№ CAS 152552-64-2; 2,00 г, 8,12 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 4,39 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H), 7,67-7,78 (m, 2H).

(2) Синтез 3-(4-(бензилокси)-3-фторфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способам из примеров 1-(3), 1-(4) и 1-(5) названное соединение (0,112 г, 0,253 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 2-(1) (1,10 г, 3,87 ммоль), и 5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина (0,500 г, 3,87 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,55 (s, 6H), 3,27 (dd, J=3,7, 5,7 Гц, 2H), 3,89 (td, J=4,3, 9,0 Гц, 4H), 4,22-4,29 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,27-7,46 (m, 6H).

(3) Синтез 4-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-фторфенола

Суспензию соединения, полученного в примере 2-(2) (105 мг, 0,237 ммоль), 5% палладия на угле (25,2 мг, в том числе 50% содержание воды) и уксусной кислоты (0,014 мл, 0,237 ммоль) в этаноле (2,00 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 часов. Нерастворимые вещества удаляли, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (71,0 мг, 0,201 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,55 (s, 6H), 3,26 (dd, J=3,9, 5,5 Гц, 2H), 3,86-3,91 (m, 4H), 4,22-4,29 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,21 (s, 2H).

ESI-MS масса/заряд 354 [M+H]⁺

(4) Синтез 1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

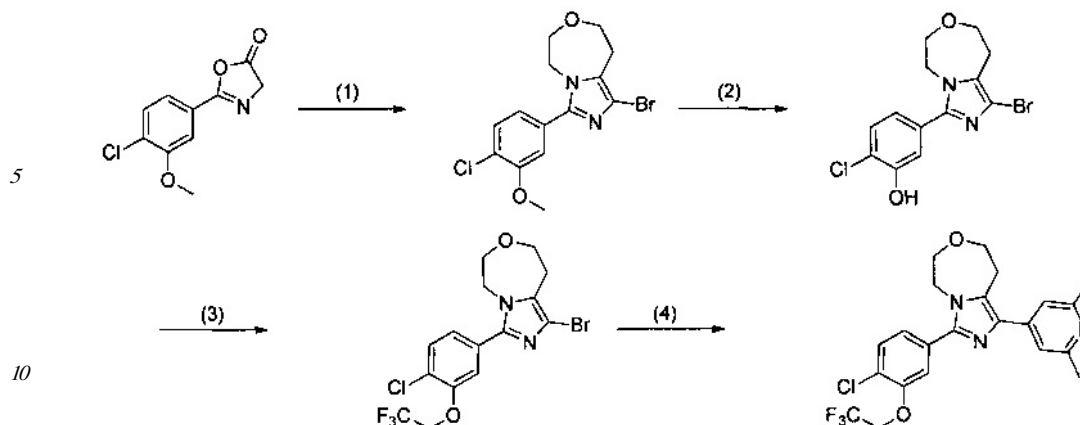
2-Йод-1,1,1-трифторэтан (16,6 мг, 0,079 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 2-(3) (14,0 мг, 0,040 ммоль), калия карбоната (16,4 мг, 0,119 ммоль) и DMF (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (4,88 мг, 0,011 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,28 (dd, J=3,7, 5,7 Гц, 2H), 3,84-3,95 (m, 4H), 4,23-4,31 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,35 (dd, J=2,2, 11,5 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 436 [M+H]⁺

Пример 3

Синтез 3-(4-хлор-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез 1-бром-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способам из примеров 1-(3) и 1-(4) названное соединение (73,0 мг, 0,204 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 1-(2) (873 мг, 3,87 ммоль), и 5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина (0,500 г, 3,87 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,00-3,08 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,22-4,28 (m, 2H), 6,87 (dd, $J=1,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

(2) Синтез 5-(1-бром-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-хлорфенола

Раствор соединения, полученного в примере 3-(1) (68,0 мг, 0,190 ммоль), в DCM (3,00 мл) охлаждали до -78°C и каплями добавляли 1 М раствор бора трибромида (0,951 мл, 0,951 ммоль) в DCM. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и добавляли водный раствор аммиака. В смесь добавляли хлороформ для отделения органического слоя. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (41,2 мг, 0,120 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,00-3,07 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 4H), 4,20-4,27 (m, 2H), 6,88 (dd, $J=2,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

(3) Синтез 1-бром-3-(4-хлор-3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

2-Иод-1,1,1-трифторэтан (69,8 мг, 0,333 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 3-(2) (38,1 мг, 0,111 ммоль), калия карбоната (61,3 мг, 0,444 ммоль) и DMF (1,00 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат.

Органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (31,1 мг, 0,073 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,01-3,10 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 4H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 2H), 7,02 (dd, $J=2,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

(4) Синтез 3-(4-хлор-3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

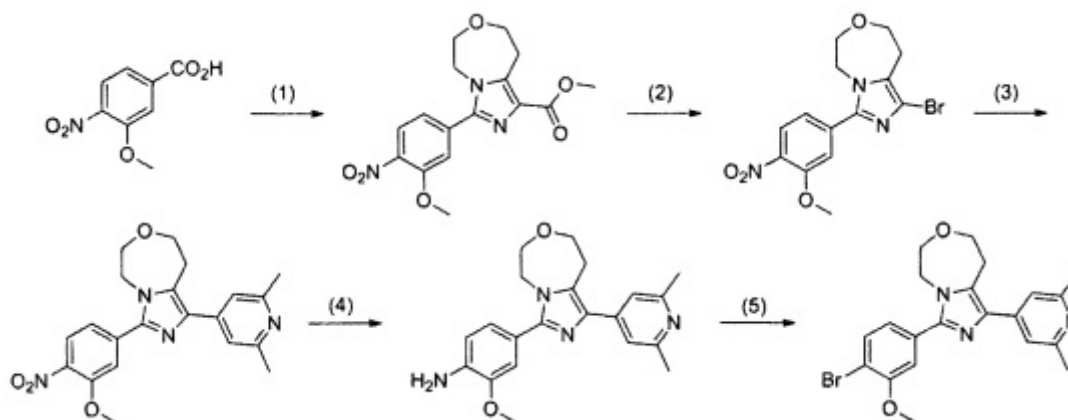
Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (7,20 мг, 0,016 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 3-(3) (31,0 мг, 0,073 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (22,0 мг, 0,146 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,28 (dd, J=3,9, 5,5 Гц, 2H), 3,84-3,95 (m, 4H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 2H), 7,09 (dd, J=1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 452 [M+H]⁺

Пример 4

Синтез 3-(4-бром-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез метил-3-(3-метокси-4-нитрофенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способам из примеров 1-(1) и 1-(2) оксазолоновое соединение получали из 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (№ CAS 5081-36-7; 3,88 г, 19,7 ммоль). Согласно способу из примера 1-(3) названное соединение (1,20 г, 3,46 ммоль) получали из оксазолонового соединения (3,36 г, 14,2 ммоль) и 5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-оксазепина (1,82 г, 14,2 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,60-3,66 (m, 2H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,26-4,31 (m, 2H), 7,02 (dd, 1,4, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(2) Синтез 1-бром-3-(3-метокси-4-нитрофенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 1-(4) названное соединение (83,4 мг, 0,227 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 4-(1) (111 мг, 0,320 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,08 (dd, J=4,3, 5,9 Гц, 2H), 3,86 (td, J=4,2, 8,0 Гц, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 7,00 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 368, 370 [M+H]⁺ 390, 392 [M+Na]⁺

(3) Синтез 1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-нитрофенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 1-(5) неочищенное названное соединение (101 мг) получали из соединения, полученного в примере 4-(2) (83 мг, 0,23 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (68 мг, 0,45 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,57 (s, 6H), 3,30 (dd, J=3,9, 5,5 Гц, 2H), 3,88-3,95 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 4,30-4,36 (m, 2H), 7,07 (dd, 1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,42 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 395 [M+H]⁺

(4) Синтез 4-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-метоксианилина

5 Раствор соединения, полученного в примере 4-(3) (101 мг), и 10% палладия на угле (20 мг, в том числе 50% содержание воды) в этаноле (1,0 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 часов. Реакционный раствор фильтровали через Celite (товарный знак), а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (n-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (39,8 мг, 0,109 ммоль).

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,53 (s, 6H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (brs, 2H), 4,23-4,34 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=1,8, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H).

ESI-MS масса/заряд 365 [M+H]⁺

15 (5) Синтез 3-(4-бром-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Водный раствор натрия нитрита (1,0 М, 0,11 мл) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 4-(4) (20 мг, 0,055 ммоль), воды (0,10 мл) и концентрированной серной кислоты (0,10 мл) в ацетонитриле (0,40 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, затем добавляли водный
20 раствор меди(I) бромид (2,0 М, 0,22 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 5 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Этилацетат добавляли в реакционную смесь, дважды промывали водным аммиаком и промывали насыщенным водным раствором
25 натрия хлорида. Полученный в результате органический слой сушили над безводным натрием сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии с силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (16 мг, 0,037 ммоль).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,55 (s, 6H), 3,27 (dd, J=3,9, 5,5 Гц, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 6,87 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H).

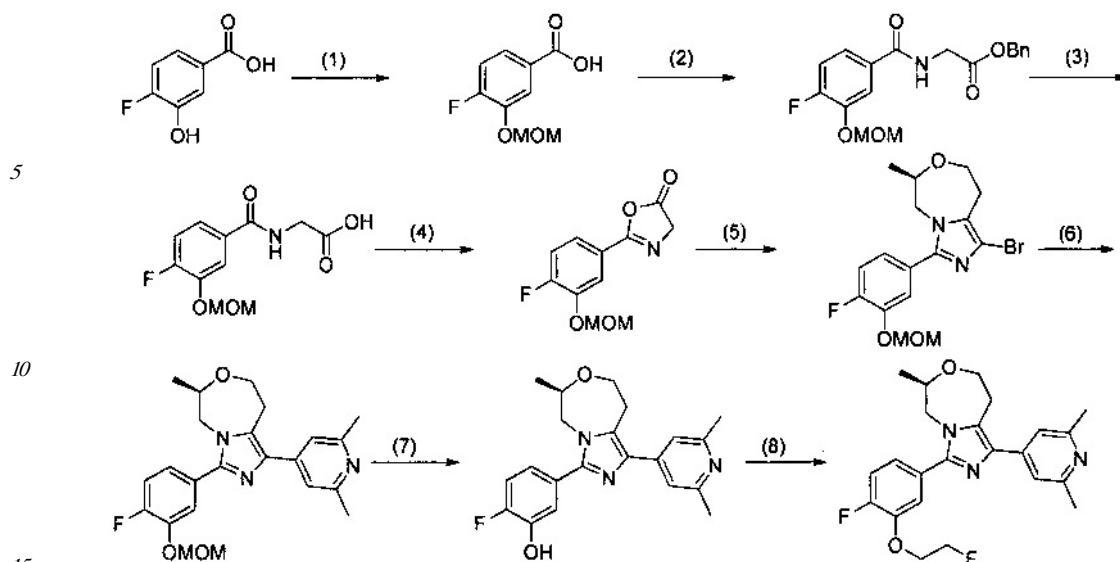
ESI-MS масса/заряд 428, 430 [M+H]⁺

Пример 5

35 Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-фтор-3-(2-фторэтокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

40

45



(1) Синтез 4-фтор-3-(метоксиметокси)бензойной кислоты

Хлорметилметиловый эфир (14,5 мл, 192 ммоль) добавляли в раствор 4-фтор-3-
 гидроксibenзойной кислоты (№ CAS 51446-31-2; 10,0 г, 64,1 ммоль) и ТЕА (35,7 мл, 256
 ммоль) в THF (150 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при
 20 комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли 1 н. соляную
 кислоту и этилацетат, отделяли органический слой и отделенный органический слой
 фильтровали через подушку силикагеля (силикагель, этилацетат/н-гептан). Полученный
 в результате фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате
 остаток растворяли в метаноле (100 мл), добавляли 5 н. водный раствор натрия
 25 гидроксида (38,4 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную
 смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакционную смесь добавляли 5 н.
 соляную кислоту и этилацетат для отделения органического слоя. Органический слой
 последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида
 и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном
 30 давлении с получением неочищенного названного соединения (10,1 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,54 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,78
 (ddd, J=2,0, 4,5, 8,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=2,0, 7,8 Гц, 1H).

(2) Синтез бензил-2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)бензамидо)ацетата

EDC (11,1 г, 57,8 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 5-
 35 (1) (8,90 г), п-толуолсульфоната сложного глицинбензилового эфира (№ CAS 28607-46-
 7; 19,5 г; 57,8 ммоль), НОВТ (7,81 г, 57,8 ммоль) и ТЕА (16,1 мл, 116 ммоль) в DCM (100
 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем
 добавляли 1 н. соляную кислоту и хлороформ. Органический слой отделяли,
 последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида
 40 и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат концентрировали при
 пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали хроматографией
 на силикагеле (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (14,2 г, 40,9
 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 4,27 (d, J=5,1 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,26
 45 (s, 2H), 6,61 (brs, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 10,4 Гц, 1H), 7,30-7,51 (m, 6H), 7,68 (dd, J=2,2, 8,0 Гц,
 1H).

(3) Синтез 2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)бензамид)уксусной кислоты

Суспензию соединения, полученного в примере 5-(2) (14,2 г, 40,9 ммоль), и 5%

палладия на угле (0,44 г, в том числе 50% содержание воды) в этаноле (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 минут. Палладиевый катализатор удаляли и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (10,3 г).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm): 3,51 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,21 (dd, J=8,4, 10,7 Гц, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,75 (dd, J=2,2, 8,0 Гц, 1H).

(4) Синтез 2-(4-фтор-3-(метоксиметокси)фенил)оксазол-5(4H)-она

Согласно способу из примера 1-(2) названное соединение (9,11 г, 26,7 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 5-(3) (10,3 г).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,54 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,20 (dd, J=8,5, 10,5 Гц, 1H), 7,63 (ddd, J=2,1, 4,4, 8,5 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=2,1, 7,9 Гц, 1H).

(5) Синтез (R)-1-бром-3-(4-фтор-3-(метоксиметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

15 Согласно способам из примеров 1-(3) и 1-(4) названное соединение (388,0 мг, 1,01 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 5-(4) (1,50 г, 6,27 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 1-(6) (0,898 г, 6,27 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,93-3,10 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,90 (dd, J=8,4, 14,7 Гц, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 20 5,22-5,28 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 10,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=2,1, 7,8 Гц, 1H).

(6) Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-фтор-3-(метоксиметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

25 Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (78 мг, 0,190 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 5-(5) (330 мг, 0,857 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 2H), 5,24-5,30 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,36 (dd, J=2,0, 7,8 Гц, 1H).

30 (7) Синтез (R)-5-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-фторфенол гидрохлорида

4 н. соляную кислоту (0,474 мл, 1,90 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 5-(6) (78 мг, 190 мкмоль) в метаноле и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и 35 растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (68 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm): 1,26 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,84 (s, 6H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 4,00 (t=6,8 Гц, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 2H), 7,21 (ddd, J=2,3, 4,1, 8,4 Гц, 1H), 7,29-7,48 (m, 2H), 7,95 (s, 2H).

40 (8) Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-фтор-3-(2-фторэтокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

2-Фторэтилтозилат (24,3 мг, 0,111 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 5-(7) (30,0 мг, 0,074 ммоль), калия карбоната (30,8 мг, 0,223 ммоль) и DMF (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную 45 смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат.

Органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с

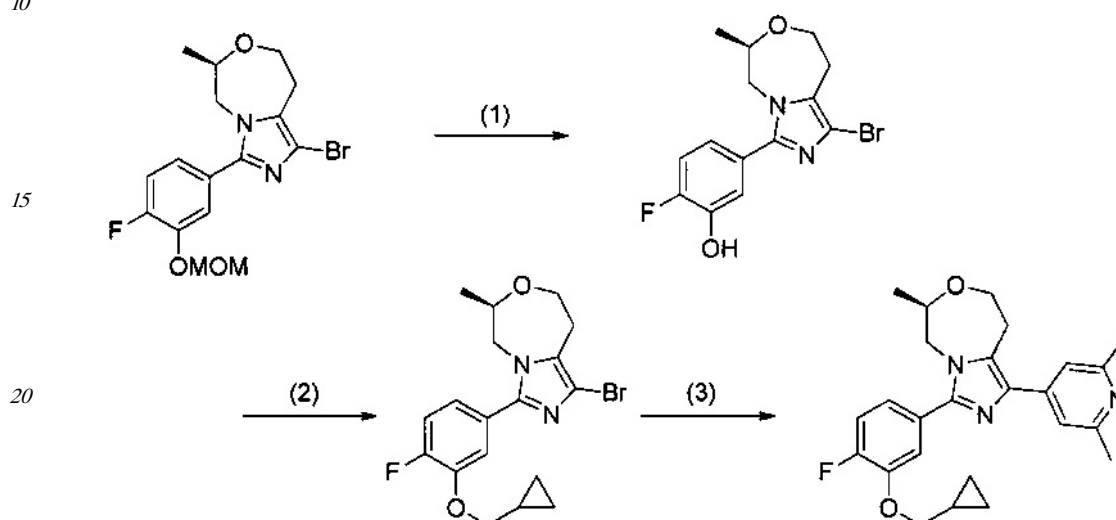
помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (24,3 мг, 0,059 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,24-1,27 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,36 (dd, $J=4,3, 16,0$ Гц, 1H), 3,60-3,82 (m, 2H), 3,96 (dd, $J=8,4, 15,0$ Гц, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,29-4,44 (m, 2H), 4,69-4,89 (m, 2H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 4H).

ESI-MS масса/заряд 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 6

Синтез (R)-3-(3-циклопропилметокси-4-фторфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-5-(1-бром-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-фторфенола гидрохлорида

Раствор соединения, полученного в примере 5-(5) (170 мг, 0,441 ммоль), в 4 М хлороводороде/метаноле (1,10 мл, 4,41 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (166 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm): 1,21 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Циклопропилметилбромид (64,2 мкл, 0,662 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 6-(1) (50,0 мг, 0,132 ммоль), калия карбоната (110 мг, 0,794 ммоль) и DMF (400 мкл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат.

Органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (20,8 мг, 0,053 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 0,28-0,42 (m, 2H), 0,59-0,75 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 3H), 1,26-1,40 (m, 1H), 2,87-3,13 (m, 2H), 3,51-3,74 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 3H), 4,10-4,27 (m, 2H), 6,85 (ddd, $J=2,0, 4,2, 8,3$ Гц, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H).

(3) Синтез (R)-3-(3-циклопропилметокси-4-фторфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)

-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

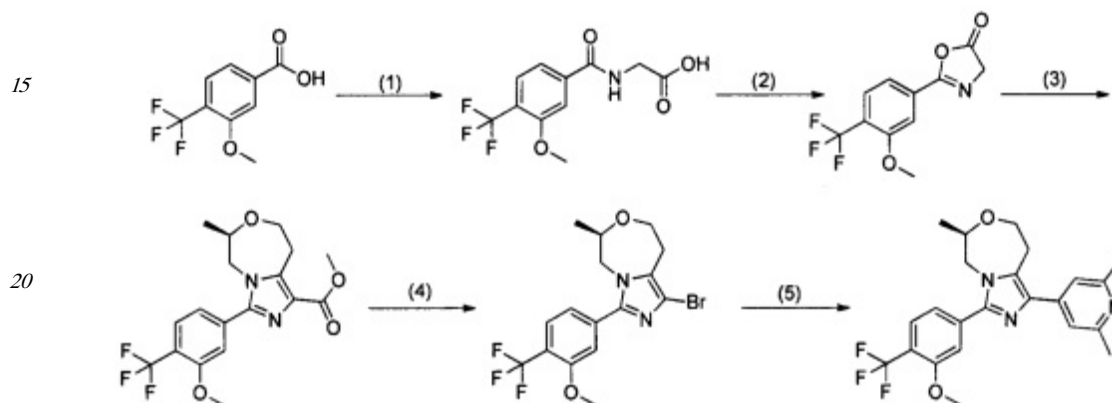
Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (6,80 мг, 0,016 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 6-(2) (19,5 мг, 0,049 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (8,94 мг, 0,059 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,29-0,42 (m, 2H), 0,62-0,73 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,28-1,38 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 3,19 (dd, J=2,3, 10,5 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=3,9, 16,0 Гц, 1H), 3,60-3,82 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 3H), 4,17-4,28 (m, 2H), 6,93 (ddd, J=2,3, 4,1, 8,4 Гц, 1H), 7,11-7,23 (m, 4H).

ESI-MS масса/заряд 422 [M+H]⁺

Пример 7

Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез 2-(3-метокси-4-(трифторметил)бензамидо)уксусной кислоты

Оксалилхлорид (9,59 мл, 112 ммоль) каплями добавляли в суспензию 3-метокси-4-(трифторметил)бензойной кислоты (№ CAS 276861-63-3; 20,5 г, 93,1 ммоль) и DMF (0,205 мл, 2,65 ммоль) в THF (41 мл)/DCM (164 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соответствующего неочищенного хлорангидрида кислоты. Раствор неочищенного хлорангидрида кислоты в THF (40 мл) каплями добавляли в смесь глицина (8,39 г, 112 ммоль), 2 н. водного раствора натрия гидроксида (93 мл) и THF (200 мл) в течение 15-минутного периода при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь подкисляли 5 н. соляной кислотой при охлаждении льдом. В смесь добавляли этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (25,6 г, 92,0 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,94 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 9,05 (brs, 1H).

(2) Синтез 2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)оксазол-5(4H)-она

Метилхлорформиат (2,34 мл, 30,3 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 7-(1) (8,00 г, 28,9 ммоль), и NMM (3,33 мл, 30,3 ммоль) в THF (150 мл) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, а затем перемешивали в течение 2 часов при медленном нагревании ее до комнатной температуры. Полученное в результате твердое вещество отделяли фильтрацией через Celite (товарный знак). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (7,48 г, 28,9 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H).

(3) Синтез (R)-метил-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Раствор соединения, полученного в примере 7-(2) (4,16 г, 16,1 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 1-(6) (2,00 г, 14,0 ммоль), в толуоле (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в метаноле (30 мл). В смесь добавляли натрия метоксид (755 мг, 14,0 ммоль), затем полученное в результате нагревали с обратным холодильником. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор аммония хлорида. Отделяли органический слой, промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,18 г, 8,27 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,11 (ddd, J=2,4, 10,9, 16,4 Гц, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,07 (dd, J=4,7, 16,4 Гц, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 6,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 385 [M+H]⁺

(4) Синтез (R)-1-бром-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

2 н. водный раствор натрия гидроксида (3,31 мл) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 7-(3) (3,18 г, 8,23 ммоль), в этаноле (40 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли с помощью 5 н. соляной кислоты. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Этанол (50 мл) добавляли к полученному в результате остатку и нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации. Полученный в результате фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этаноле (5 мл) и DMF (50 мл). Калия карбонат (2,86 г, 20,7 ммоль) и NBS (2,21 г, 12,4 ммоль) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. В смесь добавляли воду и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (2,73 г, 6,74 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,16-4,28 (m, 2H), 6,95 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 405, 407 [M+H]⁺

(5) Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Смесь соединения, полученного в примере 7-(4) (900 мг, 2,22 ммоль), 2,6-диметил-

пиридин-4-бороновой кислоты (402 мг, 2,67 ммоль), (A-taPhos)₂PdCl₂ (79 мг, 0,111 ммоль), водного раствора натрия карбоната (1 М, 5,55 мл) и DMF (20 мл) перемешивали при 130°C в течение 2,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем в смесь добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя.

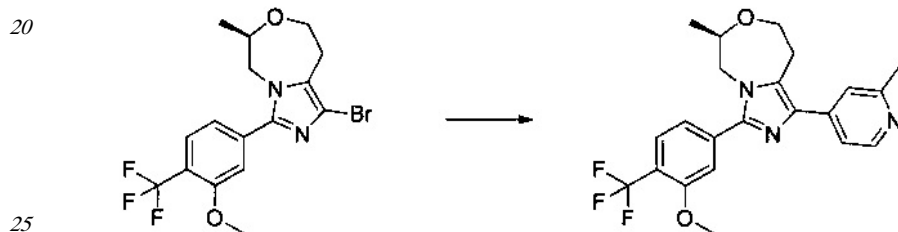
5 Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) и колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (750 мг, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,20 (ddd, J=2,4, 10,5, 16,0 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=4,3, 16,0 Гц, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,20-4,31 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 1H).

15 ESI-MS масса/заряд 432 [M+H]⁺

Пример 8

Синтез (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Согласно способу из примера 7-(5) названное соединение (8,0 мг, 0,019 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 7-(4) (18 мг, 0,044 ммоль), и 2-пиколин-4-бороновой кислоты (№ CAS 579476-63-4; 18 мг, 0,13 ммоль).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,21 (ddd, J=2,3, 10,5, 16,4 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=3,9, 15,6 Гц, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,02 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,23 (ddd, J=2,3, 4,7, 12,1 Гц, 1H), 4,28 (d, J=14,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,30 (dd, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,1 Гц, 1H).

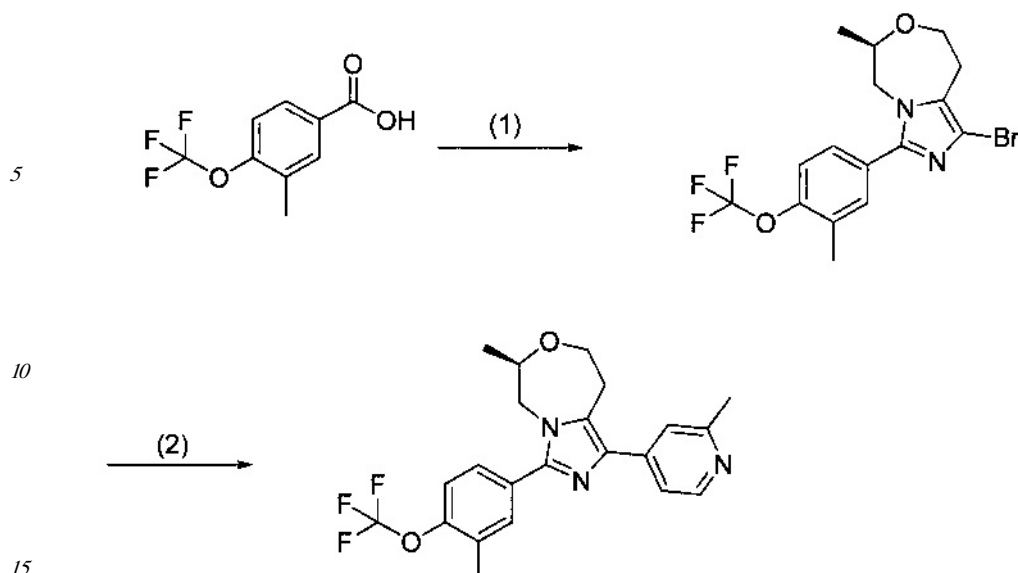
35 ESI-MS масса/заряд 418 [M+H]⁺

Пример 9

Синтез (R)-6-метил-3-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

40

45



(1) Синтез (R)-1-бром-6-метил-3-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способам из примеров 7-(1) и 7-(2) оксазолоновое соединение получали из 3-метил-4-(трифторметокси)бензойной кислоты. Согласно способам из примеров 7-(3) и 7-(4) названное соединение (44,0 мг, 0,151 ммоль) получали из оксазолонового соединения (300 мг, 1,16 ммоль) и соединения, полученного в примере получения 1-(6) (166 мг, 1,16 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 407 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-6-метил-3-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

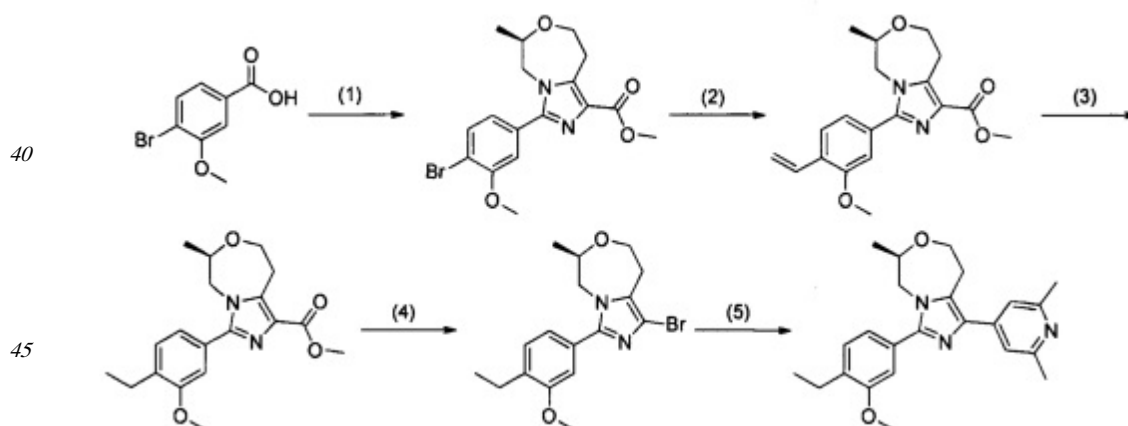
Согласно способу из примера 7-(5) названное соединение (7,20 мг, 0,017 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 9-(1) (14,0 мг, 0,0350 ммоль), и 2-пиколин-4-бороновой кислоты (9,46 мг, 0,069 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 2H), 8,47-8,52 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 418 [M+H]⁺

Пример 10

Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-этил-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(4-бром-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо

[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способам из примеров 7-(1), 7-(2) и 7-(3) названное соединение (224 мг, 0,567 ммоль) синтезировали из 4-бром-3-метоксибензойной кислоты (№ CAS 56256-14-5).

5 ESI-MS масса/заряд 395 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-метил-3-(3-метокси-4-винилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь соединения, полученного в примере 10-(1) (214 мг, 0,541 ммоль), трибутилвинилолова (0,190 мл, 0,65 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (25,0 мг, 0,022 ммоль) и DMF (3,00 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем растворитель концентрировали продуванием азота и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат 1/1 - 0/1) с получением названного соединения (190 мг).

15 ESI-MS масса/заряд 343 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-метил-3-(4-этил-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь неочищенного продукта соединения, полученного в примере 10-(2) (182 мг), 10% палладия на угле (30 мг, в том числе 50% содержание воды) и метанола (3,00 мл) перемешивали в атмосфере водорода. Дополнительно добавляли 10% палладия на угле (100 мг, в том числе 50% содержание воды) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 дней. После завершения реакции нерастворимые вещества отфильтровывали через Celite (товарный знак). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением названного соединения (157 мг, 0,456 ммоль).

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,18-1,24 (m, 6H), 2,67 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (dd, J=8,4, 15,0 Гц, 1H), 4,06 (dd, J=4,7, 16,4 Гц, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,29 (d, J=15,2 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=1,6, 7,4, 1H), 7,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,4 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 345 [M+H]⁺

30 (4) Синтез (R)-1-бром-3-(4-этил-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 7-(4) названное соединение (90,0 мг, 0,246 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 10-(3) (157 мг, 0,456 ммоль).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,18-1,24 (m, 6H), 2,67 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,99 (dd, J=2,6, 10,6 Гц, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,62 (ddd, J=1,5, 10,6, 12,1 Гц, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,82-3,97 (m, 4H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,31 (d, J=14,6 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=1,7, 7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 367 [M+H]⁺

40 (5) Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-этил-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

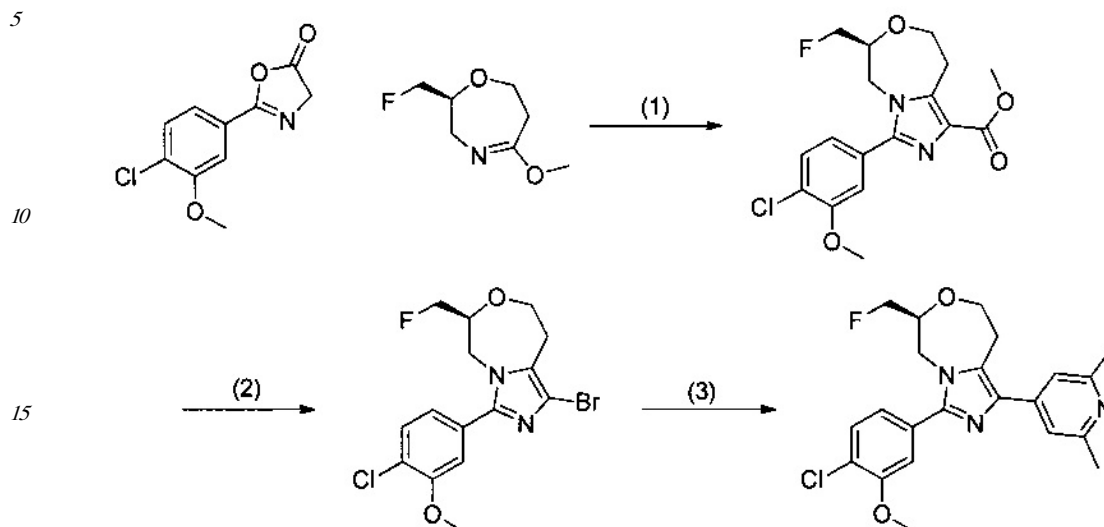
Согласно способу из примера 7-(5) (DME использовали в качестве растворителя) названное соединение (22,8 мг, 0,058 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 10-(4) (30 мг, 0,082 ммоль).

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,69 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,33 (d, J=14,7 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H).

ESI-MS масса/заряд 392 [M+H]⁺

Пример 11

Синтез (S)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-фторметил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-фторметил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

20 Согласно способу из примера 1-(3) названное соединение (1,10 г, 2,98 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 1-(2) (1,39 г, 6,18 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 3-(7) (830 мг, 5,15 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,04-3,14 (m, 1H), 3,68 (t, J=11,9 Гц, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,03 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,17 (dd, J=4,3, 16,4 Гц, 1H), 4,23-4,57 (m, 4H), 6,94 (dd, J=1,8, 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(2) Синтез (S)-1-бром-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-фторметил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

30 Согласно способу из примера 1-(4) названное соединение (858 мг, 2,20 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 11-(1) (1,10 г, 2,98 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,94-3,06 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,65 (ddd, J=1,4, 10,9, 12,3 Гц, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99 (dd, J=8,4, 14,6 Гц, 1H), 4,23-4,40 (m, 2H), 4,43-4,60 (m, 2H), 6,91 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H).

(3) Синтез (S)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-фторметил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

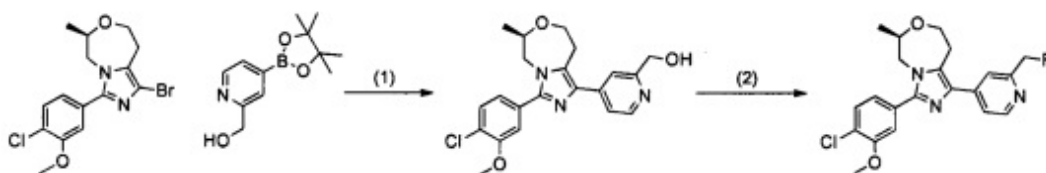
40 Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (364 мг, 1,28 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 11-(2) (500 мг, 1,28 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (232 мг, 1,54 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,38 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,69 (t, J=11,7 Гц, 1H), 3,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,27-4,42 (m, 2H), 4,47-4,65 (m, 2H), 6,99 (dd, J=1,8, 8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 1H).

45 ESI-MS масса/заряд 416 [M+H]⁺

Пример 12

Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-ил)пиридин-2-ил)метанола

Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (53,0 мг, 0,133 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 1-(4) (100 мг, 0,269 ммоль), и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (№ CAS 1314135-84-6; 76,0 мг, 0,323 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 400 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

BAST (32,0 мкл, 175 мкмоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 12-(1) (50,0 мг, 125 мкмоль) в DCM (2 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 13 часов.

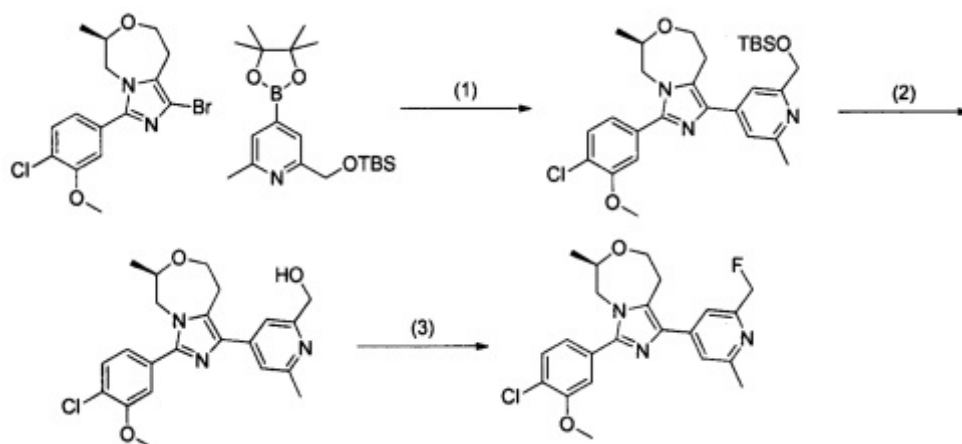
Насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и DCM добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (n-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (9,5 мг, 24 мкмоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,52 (d, J=46,9 Гц, 2H), 6,94 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 402 [M+H]⁺

Пример 13

Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)пиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-4-ил)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (283 г, 0,536 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 1-(4) (300 мг, 0,807 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 24 (440 мг, 1,21 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,10-0,16 (m, 6H), 0,92-1,02 (m, 9H), 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,42 (dd, J=4,7, 16,4 Гц, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,15-4,30 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H).

5 (2) Синтез (R)-3-(4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-ил)-6-метилпиридин-2-ил)метанола

10 TBAF (1 М раствор THF, 0,818 мл, 0,818 ммоль) медленно добавляли в раствор соединения, полученного в примере 13-(1) (360 мг, 0,682 ммоль), в THF (5,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли водный раствор аммония хлорида. В смесь добавляли этилацетат для отделения органического слоя. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (228 мг, 0,551 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,19 (ddd, J=2,3, 10,6, 16,3 Гц, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,88-4,03 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,92 (dd, J=1,8, 8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 414 [M+H]⁺

20 (3) Синтез (R)-3-(4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

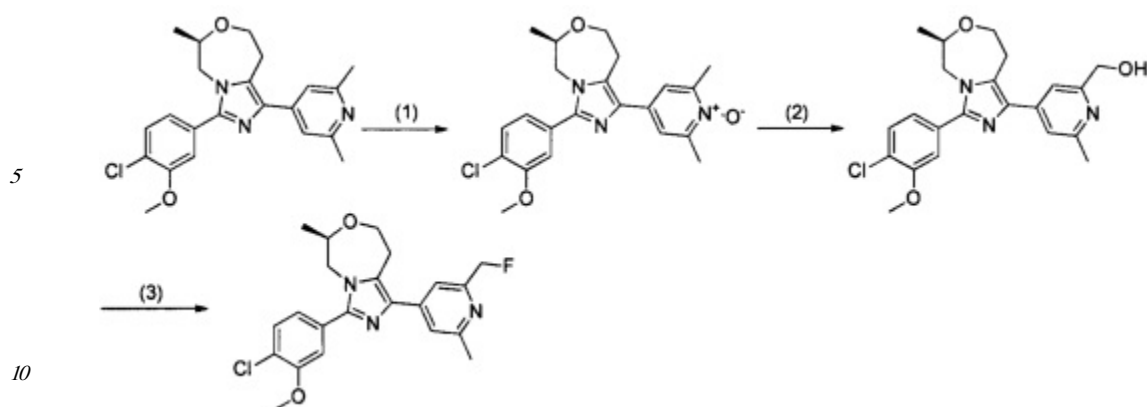
25 BAST (97,0 мкл, 0,524 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 13-(2) (31 мг, 75 мкмоль), в DCM (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 13 часов и в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и DCM. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) и колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,5 мг, 8,4 мкмоль).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (d, J=6,2 Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,50 (d, J=47,1 Гц, 2H), 6,94 (dd, J=1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H).

ESI-MS масса/заряд 416 [M+H]⁺

Пример 13-А (альтернативный способ примера 13)

40 Синтез (R)-3-(4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина (пример 13)



(1) Синтез (R)-4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксида

Добавляли mCPBA (75% по весу, 24,0 мг, 0,138 ммоль) в раствор соединения, полученного в примере 1-(5) (50,0 мг, 0,126 ммоль), в DCM (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) с получением названного соединения (45,0 мг, 0,109 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 414 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-4-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-ил)-6-метилпиридин-2-ил)метанола

Раствор соединения, полученного в примере 13-A-(1) (45,0 мг, 109 мкмоль) в ангидриде уксусной кислоты (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К полученному в результате остатку добавляли хлороформ и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли калия карбонат (45,1 мг, 326 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Этилацетат и насыщенный водный раствор натрия бикарбоната добавляли в реакционную смесь для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) и колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,5 мг, 8,4 мкмоль).

ESI-MS масса/заряд 414 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2-(фторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

BAST (97,0 мкл, 0,524 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 13-A-(2) (31 мг, 75 мкмоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 13 часов, а затем в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и DCM. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) и колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением

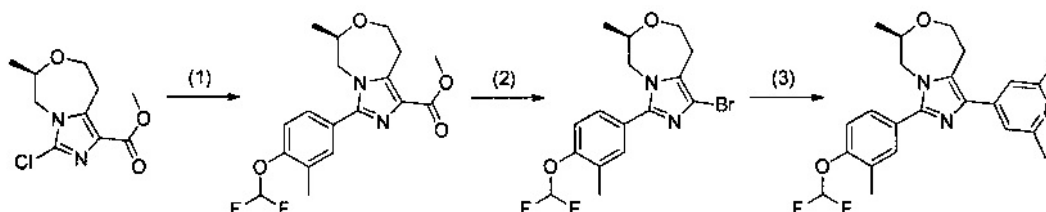
названного соединения (3,5 мг, 8,4 мкмоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,50 (d, $J=47,1$ Гц, 2H), 6,94 (dd, $J=1,8, 7,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H).

ESI-MS масса/заряд 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 14

Синтез (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь соединения, полученного в примере получения 8-(3) (300 мг, 1,23 ммоль), 4-дифторметокси-3-метил-бензолбороновой кислоты (№ CAS 958451-72-4; 297 мг, 1,47 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (142 мг, 0,123 ммоль), водного раствора натрия карбоната (1 М, 2,45 мл, 2,45 ммоль) и DME (6 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор аммония хлорида. Отделяли органический слой, промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (290 мг, 0,792 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

2 н. водный раствор натрия гидроксида (0,317 мл) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 14-(1) (290 мг, 0,792 ммоль), в этаноле (4 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли с помощью 5 н. соляной кислоты. Смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли DMF (4 мл). В реакционную смесь добавляли калия карбонат (273 мг, 1,98 ммоль) и NBS (211 мг, 1,19 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. В смесь добавляли воду и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (135 мг, 0,349 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 2H), 3,92 (dd, $J=8,4, 14,7$ Гц, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 6,55 (t, $J=73,4$ Гц,

1H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 387 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

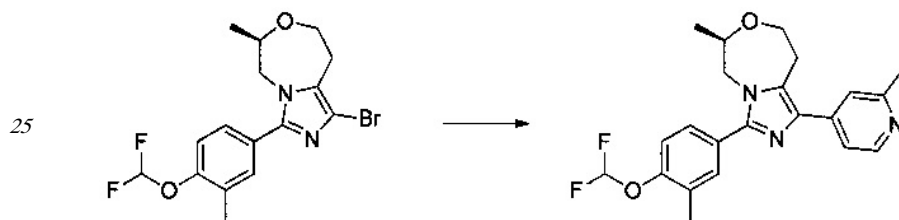
5 Смесь соединения, полученного в примере 14-(2) (135 мг, 0,349 ммоль), 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (73,7 мг, 0,488 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (20,1 мг, 0,017 ммоль), водного раствора натрия карбоната (1 М, 0,697 мл) и DME (3,00 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем
10 последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат → этилацетат/метанол) и колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (104 мг, 0,252 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (d, J=6,7 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 6,55 (t, J=73,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,28 (dd, J=2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=1,9 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 414 [M+H]⁺

Пример 15

20 Синтез (R)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



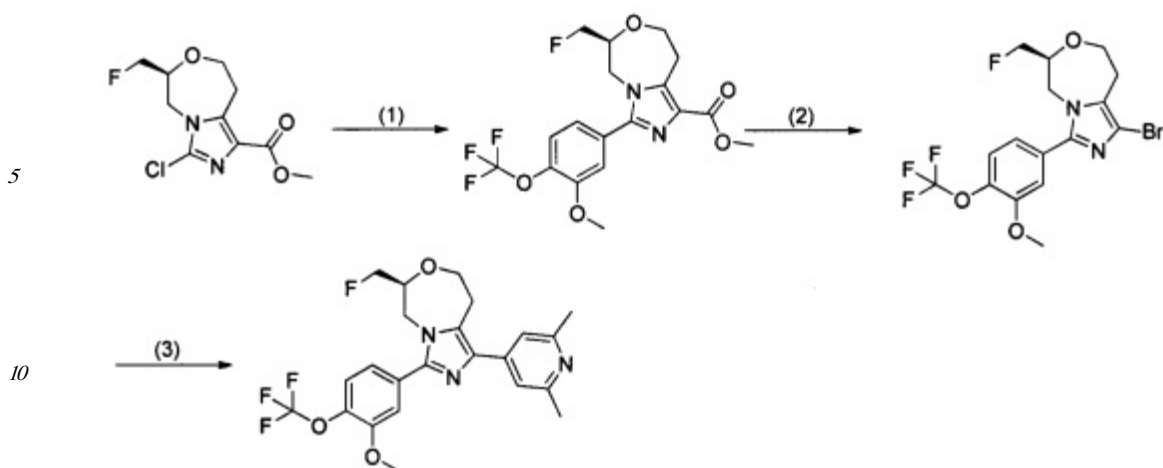
30 Согласно способу из примера 8 названное соединение (8,1 мг, 0,020 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 14-(2) (24 мг, 0,062 ммоль).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (d, J=6,2 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,19 (ddd, J=2,3, 10,5, 16,0 Гц, 1H), 3,36 (dd, J=3,9, 16,0 Гц, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,98 (dd, J=8,4, 14, 6 Гц, 1H), 4,22 (ddd, J=2,3, 5,1, 12,1 Гц, 1H), 4,24 (d, J=14,4 Гц, 1H), 6,56 (t, J=73,8 Гц, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 8,47-8,50 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 400 [M+H]⁺

Пример 16

40 Синтез (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил 6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

15 Согласно способу из примера 14-(1) неочищенное названное соединение (319 мг) получали из соединения, полученного в примере получения 9 (200 мг, 0,761 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 21 (484 мг, 1,52 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 419 [M+H]⁺.

(2) Синтез (S)-1-бром-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

20 Согласно способу из примера 1-(4) названное соединение (138 мг, 0,314 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 16-(1) (319 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,98-3,17 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,24-4,63 (m, 4H), 6,96 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H).

(3) Синтез (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

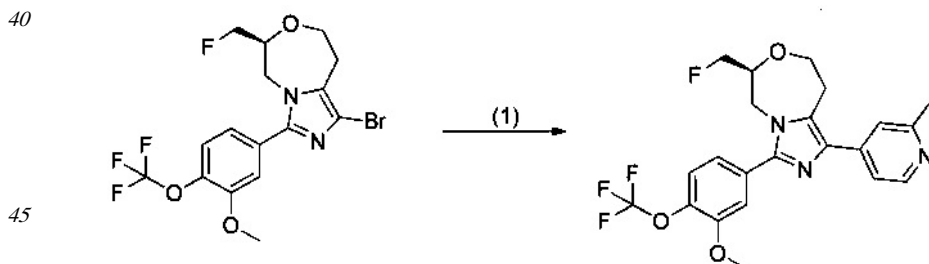
30 Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (42 мг, 0,09 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 16-(2) (69,0 мг, 0,157 ммоль), и 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (35,6 мг, 0,236 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,24 (dd, J=2,3, 10,9 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=3,9, 16,4 Гц, 1H), 3,71 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,84-3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,06 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,28-4,66 (m, 4H), 7,04 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 466 [M+H]⁺

Пример 17

40 Синтез (S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



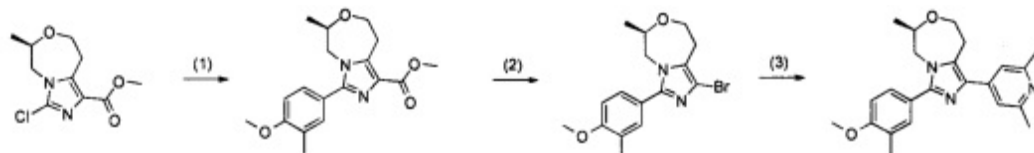
Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (36 мг, 0,08 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 16-(2) (69 мг, 0,157 ммоль), и 2-пиколин-4-

бороновой кислоты (32 мг, 0,24 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,59 (s, 3H), 3,23 (ddd, $J=2,5, 11,1, 16,4$ Гц, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,72 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,07 (dd, $J=9,0, 14,8$ Гц, 1H), 4,29-4,66 (m, 4H), 7,04 (dd, $J=2,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=1,2, 5,1$ Гц, 1H), 7,34 (dq, $J=1,3, 8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,51 (d, $J=4,7$ Гц, 1H).

Пример 18

Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера 14-(1) названное соединение (143 мг, 0,433 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 8-(3) (150 мг, 0,613 ммоль), и 4-метокси-3-метилфенилбороновой кислоты (№ CAS 175883-62-2; 122 мг, 0,736 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,16-1,24 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,01-3,17 (m, 1H), 3,56-3,76 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=2,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=2,2$ Гц, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

5 н. водный раствор натрия гидроксида (433 мкл, 2,16 мл) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 18-(1) (143 мг, 0,433 ммоль), в метаноле (2,0 мл)/ТНФ (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Для нейтрализации в реакционную смесь добавляли 5 н. соляную кислоту и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли DMF (2,0 мл) и этанол (2,0 мл) и в смесь добавляли калия карбонат (59,8 мг, 0,433 ммоль) и NBS (108 мг, 0,606 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре, затем в реакционную смесь добавляли натрия сульфит (510 мг, 4,04 ммоль) и воду. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой дважды промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (81,0 мг, 0,231 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,15-1,24 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,96 (m, 1H), 4,12-4,30 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=2,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,2$ Гц, 1H).

(3) Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

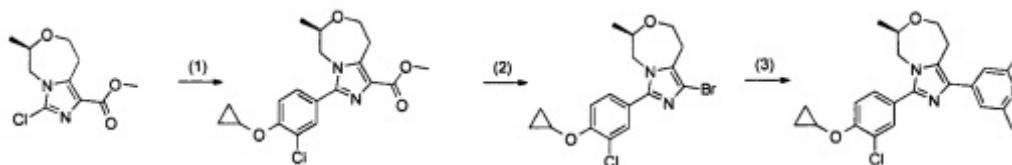
Согласно способу из примера 14-(3) названное соединение (9,1 мг, 0,024 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 18-(2) (30,0 мг, 0,085 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (20,6 мг, 0,137 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,18-1,32 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,09-3,24 (m, 1H), 3,30-3,41 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,15-4,32 (m, 2H), 6,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,27 (dd, $J=2,1, 8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,1$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 378 [M+H]⁺

Пример 19

Синтез (R)-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера 14-(1) названное соединение (89,0 мг, 0,236 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 8-(3) (115 мг, 0,470 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 12 (115 мг, 0,541 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,84-0,93 (m, 4H), 1,21-1,26 (m, 3H), 3,00-3,21 (m, 1H), 3,56-3,76 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,93-4,10 (m, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 7,34 (dd, J=1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=0,6, 8,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=0,6, 1,8 Гц, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

20 Согласно способу из примера 18-(2) названное соединение (48,0 мг, 0,121 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 19-(1) (89,0 мг, 0,236 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,84-0,91 (m, 4H), 1,21-1,26 (m, 3H), 2,88-3,15 (m, 2H), 3,55-3,76 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 7,32 (dd, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=2,0 Гц, 1H).

(3) Синтез (R)-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

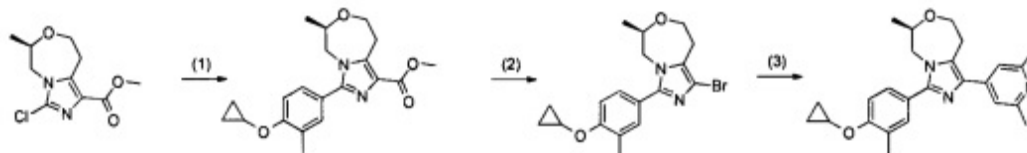
25 Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (15 мг, 0,035 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 19-(2) (25,0 мг, 0,063 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (15,2 мг, 0,101 ммоль).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,85-0,93 (m, 4H), 1,24-1,32 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,72-3,90 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 424 [M+H]⁺

Пример 20

Синтез (R)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера 14-(1) названное соединение (248 мг, 0,696 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 8-(3) (200 мг, 0,817 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 16 (269 мг, 0,981 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,69-0,92 (m, 4H), 1,12-1,33 (m, 3H), 2,19 (s, 3H),

3,00-3,18 (m, 1H), 3,58-3,80 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,15-4,31 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

5 Согласно способу из примера 18-(2) названное соединение (115 мг, 0,305 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 20-(1) (248 мг, 0,696 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 1,17-1,27 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H).

10 (3) Синтез (R)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

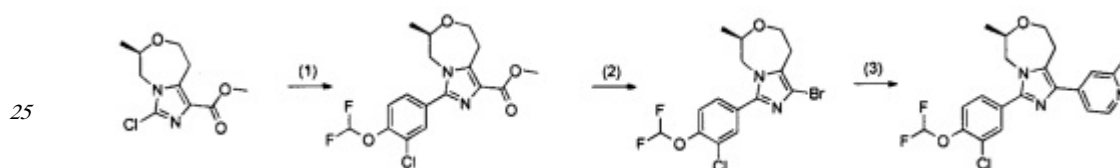
Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (2,7 мг, 6,7 мкмоль) получали из соединения, полученного в примере 20-(2) (30,0 мг, 0,080 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (19,2 мг, 0,127 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,73-0,90 (m, 4H), 1,21-1,32 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 3,88-4,03 (m, 1H), 4,16-4,35 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 404 [M+H]⁺

Пример 21

20 Синтез (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

30 Согласно способу из примера 14-(1) названное соединение (177 мг, 0,458 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 8-(3) (150 мг, 0,613 ммоль), и 2-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (№ CAS 1310949-92-8; 224 мг, 0,736 ммоль).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,16-1,30 (m, 3H), 3,01-3,22 (m, 1H), 3,59-3,77 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,95-4,11 (m, 2H), 4,14-4,28 (m, 2H), 6,60 (t, J=72,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

40 Согласно способу из примера 18-(2) названное соединение (98,0 мг, 0,240 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 21-(1) (177 мг, 0,458 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,34 (m, 3H), 2,91-3,03 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 3,56-3,79 (m, 2H), 3,89-4,03 (m, 1H), 4,14-4,25 (m, 2H), 6,59 (t, J=72,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,9 Гц, 1H).

45 (3) Синтез (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

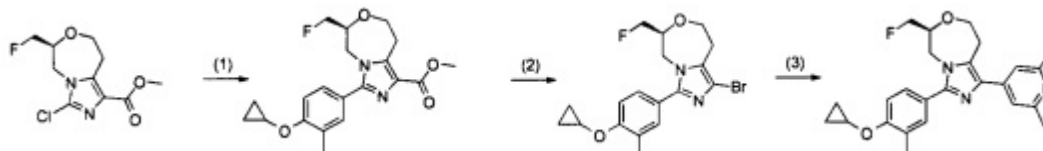
Согласно способу из примера 17 названное соединение (13,8 мг, 0,033 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 21-(2) (30,0 мг, 0,074 ммоль), и 2-пиколин-4-бороновой кислоты (15,1 мг, 0,110 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,38 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,12-3,29 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 2H), 6,60 (t, J=72,9 Гц, 1H), 7,28 (brd, J=5,2 Гц, 1H), 7,36 (brd, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,44 (brs, 1H), 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 420 [M+H]⁺

Пример 22

Синтез (S)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера 14-(1) названное соединение (107 мг, 0,286 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 9 (200 мг, 0,761 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 16 (251 мг, 0,914 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,73-0,87 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,97-3,19 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,24-4,64 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H).

(2) Синтез (S)-1-бром-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 18-(2) названное соединение (75,0 мг, 0,190 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 22-(1) (107 мг, 0,286 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,72-0,87 (m, 4H), 2,18 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,94-3,18 (m, 2H), 3,57-3,70 (m, 1H), 3,71-3,88 (m, 2H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,20-4,63 (m, 4H), 7,24 (d, J=1,4 Гц, 2H), 7,28 (qd, J=0,8, 1,4 Гц, 1H).

(3) Синтез (S)-3-(4-циклопропокси-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

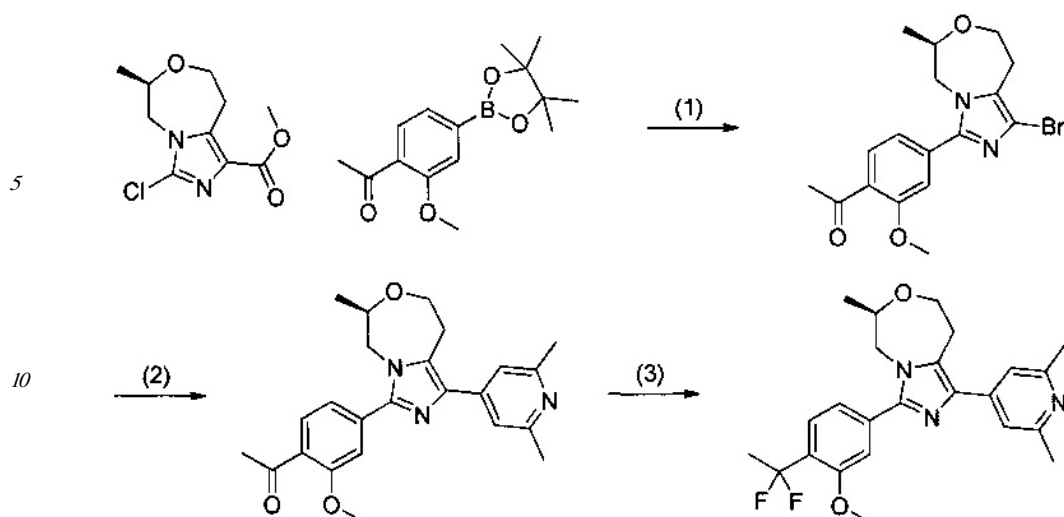
Согласно способу из примера 14-(3) названное соединение (12,0 мг, 0,028 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 22-(2) (26 мг, 0,066 ммоль), и 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (15,9 мг, 0,105 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 0,70-0,93 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,12-3,29 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,75-3,94 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,23-4,66 (m, 4H), 7,22 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H).

ESI-MS масса/заряд 422 [M+H]⁺

Пример 23

Синтез (R)-3-(4-(1,1-дифторэтил)-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-1-(4-(1-бром-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-метоксифенил)этанона

Согласно способам из примеров 14-(1) и 18-(2) названное соединение (79,4 мг, 0,209 ммоль) получали из 1-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанона (№ CAS 638214-65-0; 293 мг, 1,06 ммоль) и соединения, полученного в примере получения 8-(3) (173 мг, 0,707 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,99 (ddd, $J=2,7, 10,9, 16,4$ Гц, 1H), 3,09 (ddd, $J=1,6, 4,3, 16,4$ Гц, 1H), 3,62 (ddd, $J=1,4, 10,6, 12,2$ Гц, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,95 (dd, $J=8,2, 14,8$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,19 (ddd, $J=2,7, 3,9, 12,5$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J=1,6, 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 379, 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 401, 403 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2) Синтез (R)-1-(4-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-метоксифенил)этанона

Согласно примеру 1-(5) названное соединение (35 мг, 0,086 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 23-(1) (39 мг, 0,10 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,65 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 3,19 (ddd, $J=2,3, 10,9, 16,0$ Гц, 1H), 3,37 (dd, $J=4,5, 16,2$ Гц, 1H), 3,67 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,23 (ddd, $J=2,3, 4,3, 12,5$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,28 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) Синтез (R)-3-(4-(1,1-дифторэтил)-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

DAST (23 мкл, 0,17 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 23-(2) (35 мг, 0,073 ммоль), в DCM (1,0 мл) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, а затем добавляли DCE (1 мл) и BAST (0,080 мл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов, а затем добавляли BAST (0,20 мл, 1,1 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, а затем добавляли BAST (0,50 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, а потом очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат). Полученное в результате соединения последовательно очищали с помощью тонкослойной хроматографии с

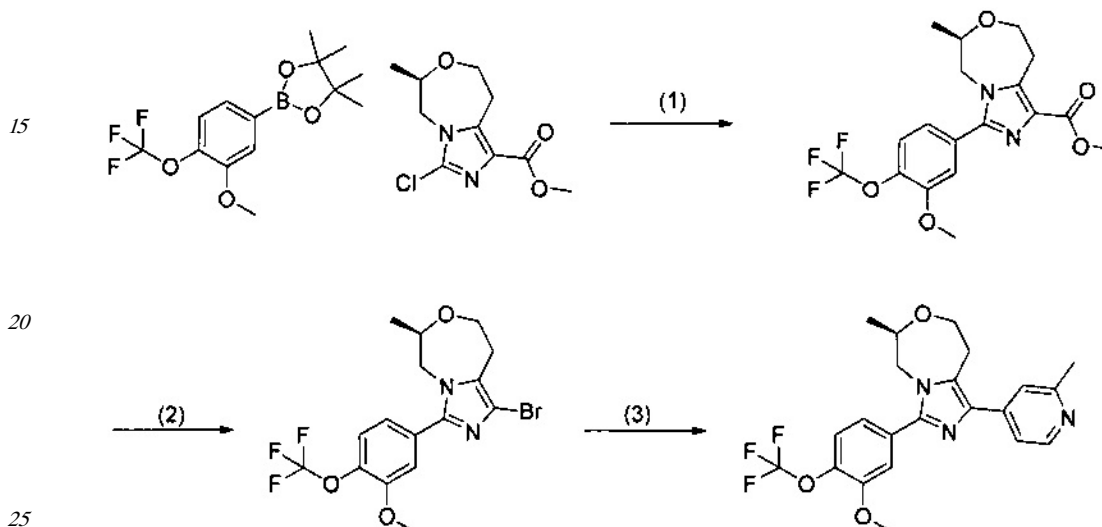
силикагелем (этилацетат) и тонкослойной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,4 мг, 0,0080 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,03 (t, $J=18,7$ Гц, 3H), 2,63 (s, 6H), 3,21 (ddd, $J=2,3, 10,7, 16,2$ Гц, 1H), 3,38 (dd, $J=3,9, 16,0$ Гц, 1H), 3,68 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (dd, $J=8,2, 14,8$ Гц, 1H), 4,24 (ddd, $J=2,3, 4,7, 12,1$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=1,6, 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 24

Синтез (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь соединения, полученного в примере получения 8-(3) (600 мг, 2,45 ммоль), соединения, полученного в примере получения 21 (1,56 г, 4,90 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин)палладия(0) (283 мг, 0,245 ммоль), водного раствора натрия карбоната (2 М, 4,9 мл) и DME (15 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор аммония хлорида. Нерастворимые вещества отфильтровывали через Celite (товарный знак) и отделяли органический слой полученного в результате филтратата. Полученные в результате органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (982 мг, 2,45 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

5 н. водный раствор натрия гидроксида (0,981 мл) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 24-(1) (982 мг, 2,45 ммоль), в этаноле (10,0 мл). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 45°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем для нейтрализации добавляли 5 н. соляную кислоту (0,98 мл). Нерастворимые вещества отфильтровывали, затем филтрат

концентрировали при пониженном давлении, а потом к полученному в результате остатку добавляли DMF (5 мл). В реакционную смесь добавляли калия карбонат (678 мг, 4,91 ммоль) и NBS (480 мг, 2,70 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. В смесь добавляли воду и этилацетат для отделения органического слоя. Полученные в результате органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (640 мг, 1,52 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,24 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,94-3,12 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,94-3,99 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 6,83-6,93 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H).

(3) Синтез (R)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

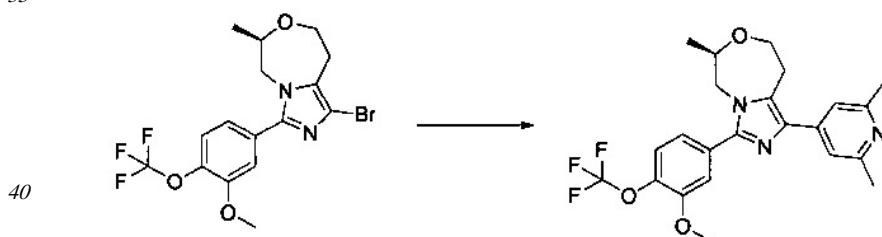
Смесь соединения, полученного в примере 24-(2) (640 мг, 1,52 ммоль), 2-пиколин-4-бороновой кислоты (312 мг, 2,28 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (176 мг, 0,152 ммоль), водного раствора натрия карбоната (2 М, 3,04 мл, 6,08 ммоль) и DME (10 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и для разделения добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор аммония хлорида. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, затем сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а потом растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (гептан-этилацетат) и колоночной хроматографии с силикагелем (метанол-этилацетат) с получением названного соединения (152 мг, 0,351 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H).

ESI-MS масса/заряд 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25

Синтез (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Согласно способу из примера 7-(5) названное соединение (6,7 мг, 0,015 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 24-(2) (19 мг, 0,045 ммоль), и 2,6-диметил-пиридин-4-бороновой кислоты (14 мг, 0,093 ммоль).

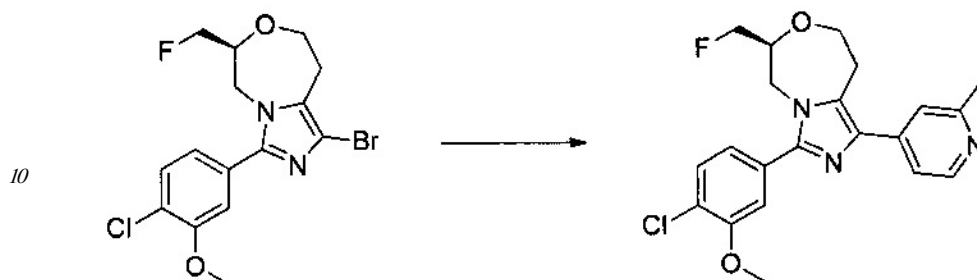
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,19 (ddd, $J=2,3, 10,5, 16,0$ Гц, 1H), 3,37 (dd, $J=3,9, 16,0$ Гц, 1H), 3,67 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,00 (dd, $J=8,6, 14,8$ Гц, 1H), 4,23 (ddd, $J=2,3, 4,7, 12,5$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,26 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=1,2, 8,2$

Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 448 [M+H]⁺.

Пример 26

Синтез (S)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-фторметил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



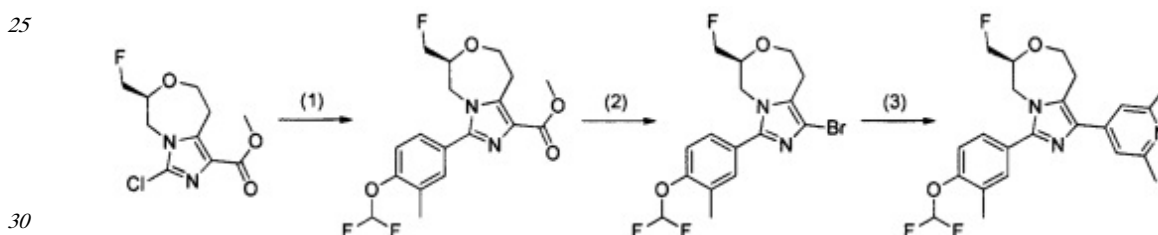
15 Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (13,3 мг, 0,033 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 11-(2) (30,0 мг, 0,077 ммоль), и 2-пиколин-4-бороновой кислоты (21,1 мг, 0,154 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,59 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,41 (dd, J=4,1, 16,2 Гц, 1H), 3,70 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,04 (dd, J=9,0, 14,8 Гц, 1H), 4,26-4,44 (m, 2H), 4,47-4,64 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 8,50 (d, J=5,5 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 402 [M+H]⁺

Пример 27

Синтез (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

35 Смесь соединения, полученного в примере получения 9 (203 мг, 0,773 ммоль), 4-дифторметокси-3-метил-бензолбороновой кислоты (234 мг, 1,16 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин)палладия(0) (89 мг, 0,077 ммоль) и водный раствор натрия карбоната (1 М, 1,47 мл) в DME (3,09 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. В смесь добавляли этилацетат и водный раствор натрия хлорида. Отделяли органический слой. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, затем полученный в результате органический слой сушили над безводным сульфатом

40 натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (281 мг, 0,731 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 385 [M+H]⁺

45 (2) Синтез (S)-1-бром-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Раствор соединения, полученного в примере 27-(1) (281 мг, 0,731 ммоль), и 5 н. водный раствор натрия гидроксида (0,731 мл, 3,66 ммоль) в THF (1,8 мл)/метаноле (1,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь

нейтрализовали соляной кислотой. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток азеотропно перегоняли с толуолом. К остатку добавляли DMF (3,6 мл), этанол (3,6 мл), калия карбонат (101 мг, 0,731 ммоль) и NBS (260 мг, 1,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли натрия сульфит и выпаривали этанол при пониженном давлении. Этилацетат добавляли в полученный в результате раствор, затем смесь промывали пять раз водой, а потом насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (140 мг, 0,346 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,33 (s, 3H), 3,02 (ddd, $J=2,7, 10,9, 16,4$ Гц, 1H), 3,12 (ddd, $J=1,2, 3,5, 16,4$ Гц, 1H), 3,65 (dt, $J=1,2, 11,7$ Гц, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 4,00 (dd, $J=8,8, 14,6$ Гц, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,40 (ddd, $J=6,6, 9,4, 46,9$ Гц, 1H) 4,51 (ddd, $J=4,7, 9,8, 46,1$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=73,4$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=2,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 405, 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427, 429 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) Синтез (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

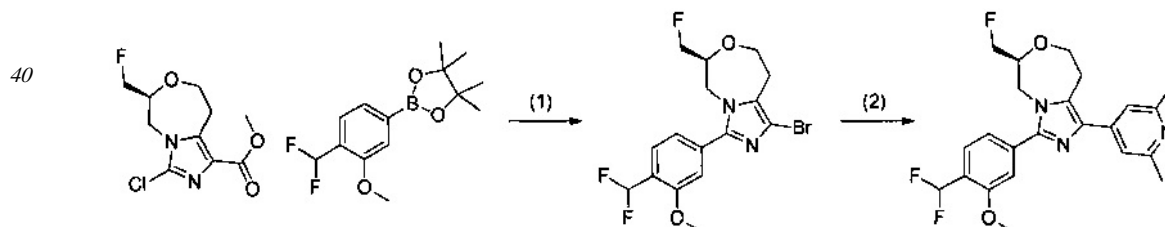
Смесь соединения, полученного в примере 27-(2) (28 мг, 0,069 ммоль), 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (20,9 мг, 0,138 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (8,0 мг, 0,0069 ммоль), водного раствора натрия карбоната (1 М, 0,35 мл) и DME (0,70 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 30 минут. В смесь добавляли этилацетат, затем смесь фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель), а потом фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии с силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (21,0 мг, 0,049 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,21 (ddd, $J=2,7, 11,3, 16,4$ Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=3,9, 16,0$ Гц, 1H), 3,70 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,83-3,94 (m, 1H), 4,05 (d, $J=9,0, 14,8$ Гц, 1H), 4,28-4,46 (m, 2H), 4,55 (ddd, $J=5,1, 9,8, 46,5$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,56 (t, $J=73,4$ Гц, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,33 (d, $J=2,1, 8,4$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=2,0$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 28

Синтез (S)-3-(4-(дифторметил)-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-1-бром-3-(4-(дифторметил)-3-метоксифенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способам из примеров 27-(1) и 27-(2) названное соединение (107 мг, 0,264 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 9 (140 мг, 0,533

ммоль), и 2-(4-(дифторметил)-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (№ CAS 1310949-77-9; 267 мг, 0,940 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 405, 407 [M+H]⁺ 427, 429 [M+Na]⁺

(2) Синтез (S)-3-(4-(дифторметил)-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

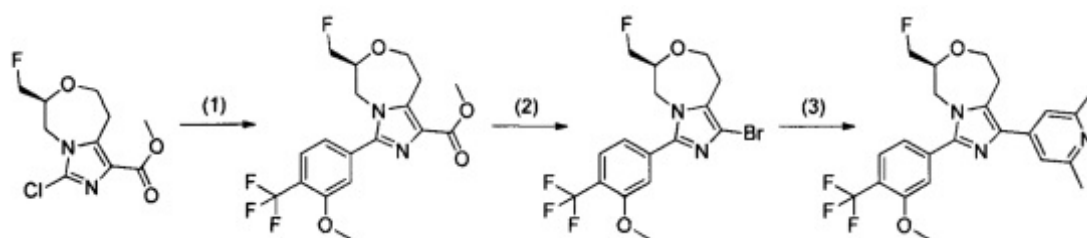
Согласно способу из примера 27-(3) названное соединение (16 мг, 0,037 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 28-(1) (21 мг, 0,052 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,57 (s, 6H), 3,22 (ddd, J=2,3, 10,9, 16,4 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=3,7, 16,2 Гц, 1H), 3,71 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,06 (dd, J=8,6, 14,8, 1H), 4,28-4,66 (m, 4H), 6,98 (t, J=55,5 Гц, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 432 [M+H]⁺

Пример 29

Синтез (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь соединения, полученного в примере получения 9 (202 мг, 0,769 ммоль), 2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (№ CAS 1004775-33-0; 465 мг, 1,54 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (89 мг, 0,077 ммоль) и водный раствор натрия карбоната (1 М, 1,46 мл) в DME (3,08 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. В смесь добавляли этилацетат и натрия хлорид. Отделяли органический слой. Водный слой четыре раза экстрагировали этилацетатом, а затем полученный в результате органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (391 мг).

ESI-MS масса/заряд 403 [M+H]⁺

(2) Синтез (S)-1-бром-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Раствор соединения, полученного в примере 29-(1) (391 мг), и 5 н. водный раствор натрия гидроксида (0,972 мл) в THF (2,4 мл)/метаноле (2,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали соляной кислотой. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток азеотропно перегоняли с толуолом. DMF (2,4 мл), этанол (2,4 мл), калия карбонат (134 мг, 0,972 ммоль) и NBS (346 мг, 1,94 ммоль) добавляли к остатку при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. В реакционную смесь добавляли NBS (346 мг, 1,94 ммоль), а затем смесь перемешивали в течение 5 часов. В реакционную смесь добавляли натрия сульфит и выпаривали этанол при пониженном давлении. В полученный в результате раствор добавляли этилацетат и смесь промывали пять раз водой, а потом насыщенным водным

раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем с получением названного соединения (179 мг, 0,423 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,06 (ddd, J=2,7, 10,9, 16,0 Гц, 1H), 3,14 (ddd, J=1,6, 3,9, 16,4 Гц, 1H), 3,66 (ddd, J=1,4, 10,9, 12,3 Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,53 (ddd, J=4,7, 9,4, 46,1 Гц, 1H), 4,59 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,8 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 423, 425 [M+H]⁺ 445, 447 [M+Na]⁺

(3) Синтез (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

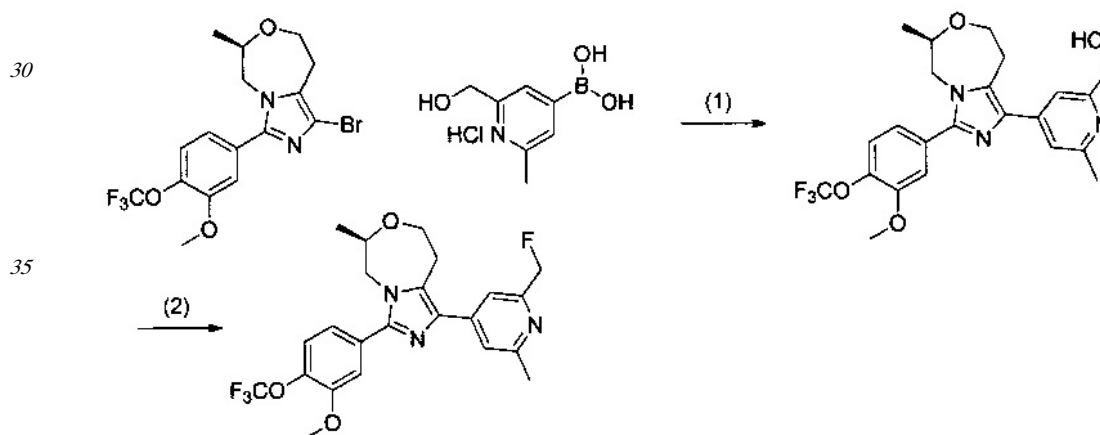
Смесь соединения, полученного в примере 29-(2) (26 мг, 0,061 ммоль), 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (18,6 мг, 0,123 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (7,1 мг, 0,0061 ммоль), водного раствора натрия карбоната (1 М, 0,40 мл) и DME (0,80 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 150°C в течение 30 минут. В смесь добавляли этилацетат, а затем смесь фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии с силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (17,3 мг, 0,038 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,57 (s, 6H), 3,21 (ddd, J=2,7, 11,3, 16,4 Гц, 1H) 3,42 (dd, J=4,1, 16,2 Гц, 1H), 3,71 (t, J=11,7 Гц, 1H), 3,87-3,99 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,07 (dd, J=9,0, 14,8 Гц, 1H), 4,28-4,47 (m, 2H), 4,57 (ddd, J=4,5, 9,6, 46,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J=14,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 450 [M+H]⁺

Пример 30

Синтез (R)-1-(2-(фторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-1-(2-(3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-ил)-6-метилпиридин-2-ил)метанола

Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (7,1 мг, 0,015 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 24-(2) (39 мг, 0,093 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 23 (37,7 мг, 0,185 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,20 (ddd, J=2,3, 10,5, 16,0 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=4,1, 16,2 Гц, 1H), 3,67 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,23 (ddd, J=2,3, 5,1, 12,5 Гц, 1H), 4,28 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,97 (dd, 2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,31-

7,40 (m, 2H).

ESI-MS масса/заряд 464 [M+H]⁺

(2) Синтез (R)-1-(2-(фторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

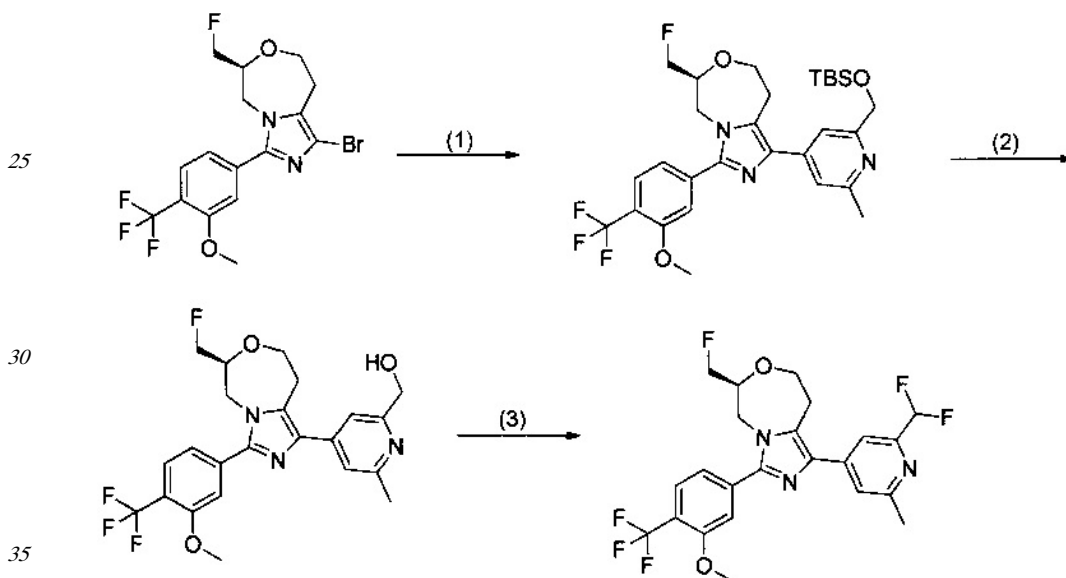
5 DAST (12 мкл, 0,091 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 30-(1) (7,1 мг, 0,015 ммоль), в DCM (1,0 мл) при -78°C. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 16 часов, а затем фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем полученный в результате остаток очищали с помощью тонкослойной

10 хроматографии с силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (3,5 мг, 0,0075 ммоль).
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,22 (ddd, J=2,3, 10,7, 16,2 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=4,7, 16,4 Гц, 1H), 3,68 (dd, J=10,5, 11,7 Гц, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,01 (dd, J=8,2, 14,8 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J=2,3, 4,7, 12,1 Гц, 1H), 4,28 (d, J=14,4 Гц, 1H), 5,49 (d, J=46,9 Гц, 2H), 6,98 (dd, 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

ESI-MS масса/заряд 466 [M+H]⁺ 488 [M+Na]⁺

Пример 31

20 Синтез (S)-1-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

40 Согласно способу из примера 1-(5) неочищенное названное соединение (148 мг, 0,255 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 29-(2) (140 мг, 0,331 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 24-(2) (162 мг, 0,446 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 580 [M+H]⁺

(2) Синтез (S)-1-(4-(6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазелин-1-ил)-6-метилпиридин-2-ил)метанола

45 TBAF (1 M раствор THF, 0,373 мл, 0,373 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 31-(1) (144 мг, 0,248 ммоль), в THF (3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Полученный в

результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (88,0 мг, 0,189 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,60 (s, 3H), 3,17-3,29 (m, 1H), 3,42 (dd, $J=4,0$, 16,0 Гц, 1H), 3,71 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,84-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,08 (dd, $J=8,0$, 16,0 Гц, 1H), 4,28-4,66 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 7,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

(3) Синтез (S)-1-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

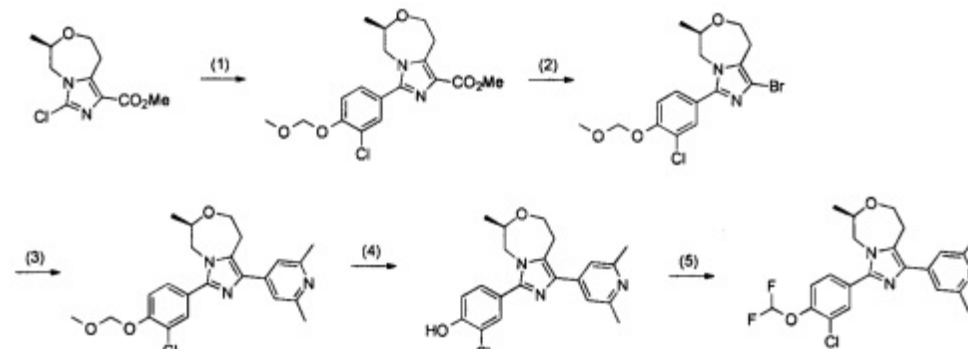
DMPI (82,0 мг, 0,193 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 31-(2) (60,0 мг, 0,129 ммоль), в DCM (2,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли насыщенный водный натрия тиосульфата, насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а потом растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в DCM (2,5 мл) и туда каплями добавляли DAST (0,043 мл, 0,32 ммоль) при -20°C . Смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов, а затем в реакционную смесь добавляли ледяную воду, насыщенный водный раствор натрия бикарбоната и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, а затем сушили над безводным сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, а затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (55,3 мг, 0,114 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 2,63 (s, 3H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,42 (dd, $J=4,0$, 16,0 Гц, 1H), 3,72 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (dd, $J=8,6$, 14,8 Гц, 1H), 4,29-4,66 (m, 4H), 6,64 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32

Синтез (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-метил-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-

тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Смесь соединения, полученного в примере получения 8-(3) (470 мг, 1,92 ммоль), соединения, полученного в примере получения 13 (688 мг, 2,31 ммоль), тетракис (трифенилфосфин)палладия(0) (166 мг, 0,144 ммоль), водного раствора натрия карбоната (2 М, 1,92 мл) и DME (7,5 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду для отделения органического слоя. Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (460 мг, 1,21 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,26 (m, 3H), 3,02-3,17 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,92-4,09 (m, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,1 Гц, 1H).

(2) Синтез (R)-1-бром-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо [1,5-d][1,4]оксазепина

Соединение, полученное в примере 32-(1) (460 мг, 1,21 ммоль), растворяли в THF (5 мл) и метаноле (5 мл) и добавляли 5 н. водный раствор натрия гидроксида (1,21 мл, 6,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, нейтрализовали 5 н. соляной кислотой и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в этаноле (5 мл) и DMF (5 мл), добавляли калия карбонат (167 мг, 1,21 ммоль) и NBS (301 мг, 1,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли натрия сульфит (1,22 г, 9,66 ммоль), воду и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (240 мг, 0,597 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,26 (m, 3H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,56-3,77 (m, 2H), 3,84-4,01 (m, 1H), 4,10-4,28 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,0 Гц, 1H).

(3) Синтез (R)-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Смесь соединения, полученного в примере 32-(2) (200 мг, 0,498 ммоль), 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (120 мг, 0,797 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (43,2 мг, 0,0370 ммоль), водного раствора натрия карбоната (2 М, 0,80 мл) и DME (1,7 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат для отделения органического слоя. Полученный в результате органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат). Полученное в результате дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением названного соединения (175 мг, 0,409 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,23-1,32 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,10-3,25 (m, 1H),

3,29-3,40 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H).

(4) Синтез (R)-2-хлор-4-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил]фенола

Соединение, полученное в примере 32-(3) (175 мг, 0,409 ммоль), растворяли в метаноле (8 мл), добавляли 5 н. соляную кислоту (0,818 мл, 4,09 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната, а потом выпаривали метанол при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и воду и полученное в результате твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное в результате твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (360 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,23-1,29 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,59-3,85 (m, 2H), 3,90-4,04 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,27 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,0 Гц, 1H).

(5) Синтез (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

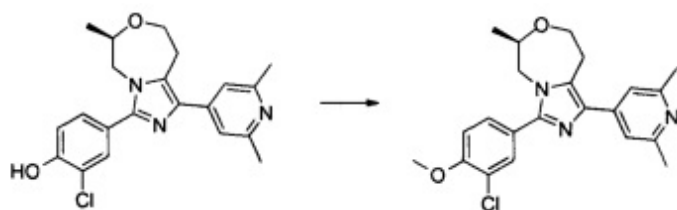
Смесь неочищенного продукта соединения, полученного в примере 32-(4) (69 мг), натрия хлордифторацетата (29,8 мг, 0,195 ммоль), цезия карбоната (33,1 мг, 0,102 ммоль) и воды (35,2 мкл, 1,95 ммоль) в DMF (0,30 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли воду и этилацетат для отделения органического слоя. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (n-гептан/этилацетат) и тонкослойной хроматографии с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением названного соединения (6,7 мг, 0,015 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,35 (m, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,73-3,88 (m, 1H), 3,93-4,08 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 2H), 6,60 (t, J=73,0 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 434 [M+H]⁺

Пример 33

Синтез (R)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Цезия карбонат (34,0 мг, 0,104 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 32-(4) (46 мг), диметилсульфата (9,86 мкл, 0,104 ммоль) и DMF (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и полученное в результате твердое вещество отделяли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

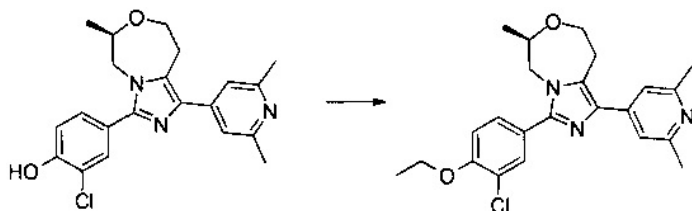
NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (8,1 мг, 0,020 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,23-1,35 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,16-4,29 (m, 2H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,38 (dd, $J=2,1, 8,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,1$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 398 [M+H]⁺

Пример 34

Синтез (R)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



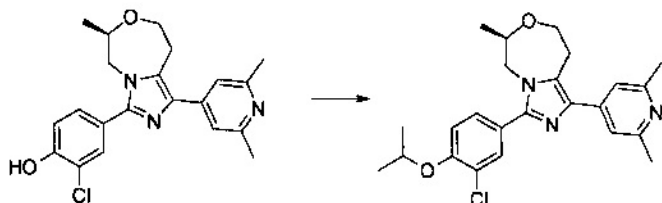
Согласно способу из примера 33 названное соединение (10,6 мг, 0,026 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 32-(4) (46 мг), и йодэтана (8,33 мкл, 0,104 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,22-1,33 (m, 3H), 1,51 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,55 (s, 6H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 7,00 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (dd, $J=2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=2,1$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 412 [M+H]⁺

Пример 35

Синтез (R)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Цезия карбонат (50,9 мг, 0,156 ммоль) добавляли в смесь соединения, полученного в примере 32-(4) (46 мг), 2-бромпропана (9,78 мкл, 0,104 ммоль) и DMF (0,3 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли с помощью DCM.

Образованные нерастворимые вещества отделяли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (12,0 мг, 0,028 ммоль).

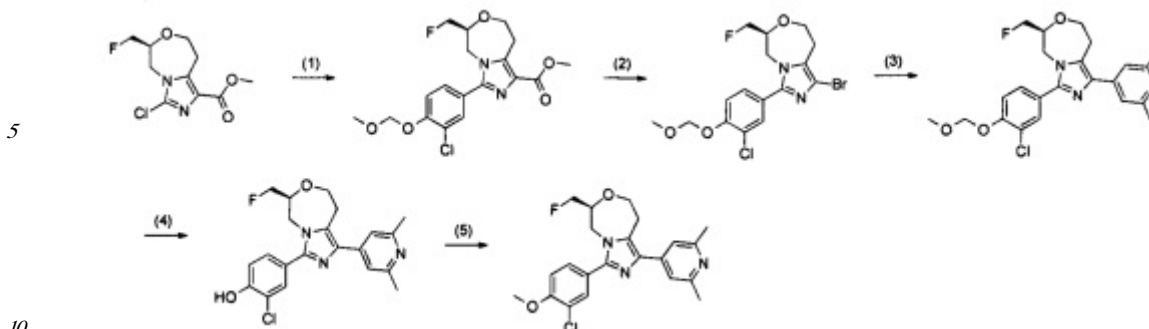
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 1,24-1,30 (m, 3H), 1,42 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), 2,55 (s, 6H), 3,09-3,25 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,72-3,86 (m, 1H), 3,88-4,04 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,63 (sep, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,35 (dd, $J=2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=2,1$ Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 426 [M+H]⁺

Пример 36

Синтез (S)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-

5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (S)-метил-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1-карбоксилата

Согласно способу из примера 32-(1) названное соединение (760 мг, 1,91 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 9 (600 мг, 2,28 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 13 (818 мг, 2,74 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3,00-3,17 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,23-4,66 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,1 Гц, 1H).

(2) Синтез (S)-1-бром-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 32-(2) названное соединение (530 мг, 1,26 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 36-(1) (760 мг, 1,91 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,85-3,18 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,73-3,87 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 1H), 4,19-4,63 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,1 Гц, 1H).

(3) Синтез (S)-3-(3-хлор-4-(метоксиметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 32-(3) названное соединение (154 мг, 0,345 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 36-(2) (200 мг, 0,477 ммоль), и 2,6-диметилпиридин-4-бороновой кислоты (115 мг, 0,762 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,11-3,30 (m, 1H), 3,33-3,48 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,62-3,77 (m, 1H), 3,79-3,95 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 4,24-4,69 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,2 Гц, 1H).

(4) Синтез (S)-2-хлор-4-(1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)фенола

Согласно способу из примера 32-(4) неочищенное названное соединение (330 мг) получали из соединения, полученного в примере 36-(3) (154 мг, 0,345 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,14-3,28 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 4,24-4,67 (m, 4H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,30 (dd, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=2,1 Гц, 1H).

(5) Синтез (S)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 33 названное соединение (5,1 мг, 0,012 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 36-(4) (48 мг), и диметилсульфата (9,42 мкл, 0,100 ммоль).

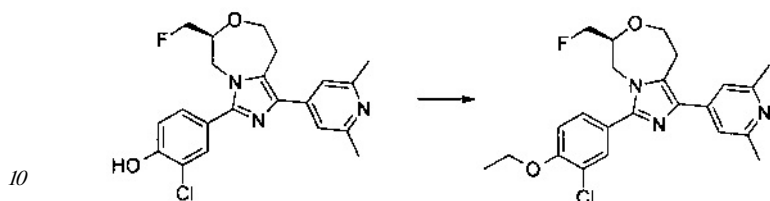
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (s, 6H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,79-3,92 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,25-4,67 (m, 4H), 7,03

(d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,39 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,1 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 416 [M+H]⁺

Пример 37

Синтез (S)-3-(3-хлор-4-этоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



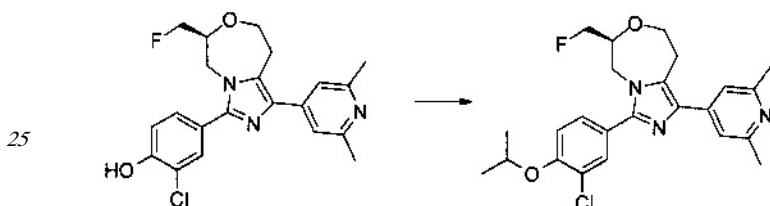
Согласно способу из примера 33 названное соединение (8,8 мг, 0,020 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 36-(4) (48 мг), и йодэтана (7,96 мкл, 0,100 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (t, J=7,0 Гц, 3H), 2,56 (s, 6H), 3,11-3,29 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,60-3,77 (m, 1H), 3,79-3,94 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,24-4,66 (m, 4H), 7,01 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,36 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,1 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 430 [M+H]⁺

Пример 38

20 Синтез (S)-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



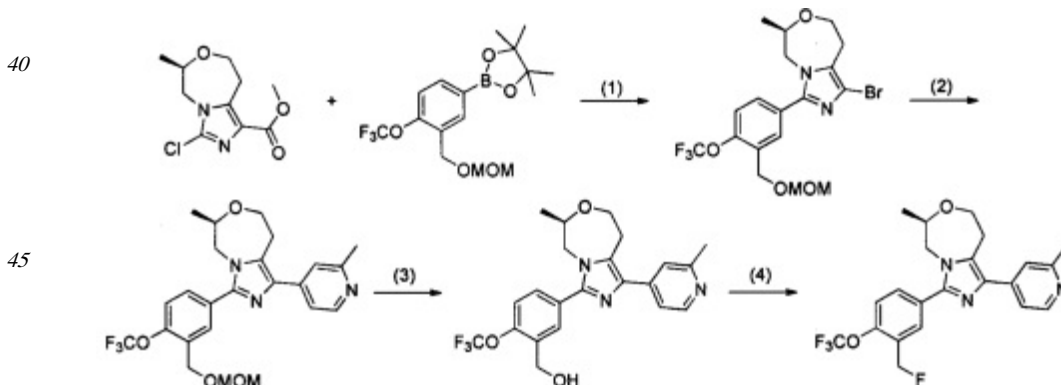
30 Согласно способу из примера 35 названное соединение (14,0 мг, 0,032 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 36-(4) (48 мг), и 2-бромпропана (9,35 мкл, 0,100 ммоль).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (d, J=6,1 Гц, 6H), 2,56 (s, 6H), 3,11-3,29 (m, 1H), 3,33-3,48 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,78-3,95 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,24-4,63 (m, 4H), 4,64 (sep, J=6,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,36 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,2 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 444 [M+H]⁺

Пример 39

Синтез (R)-3-(3-(фторметил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



(1) Синтез (R)-1-бром-3-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способам из примеров 27-(1) и 18-(2) названное соединение (101 мг, 0,217 ммоль) получали из соединения, полученного в примере получения 19 (370 мг, 1,02 ммоль), и соединения, полученного в примере получения 8-(3) (125 мг, 0,511 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,97 (ddd, J=2,7, 10,5, 16,0 Гц, 1H), 3,07 (ddd, J=1,2, 3,9, 16,0 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,61 (ddd, J=1,6, 10,5, 12,5 Гц, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,94 (dd, J=8,4, 14,6 Гц, 1H), 4,14-4,27 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,43 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,0 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 465, 467 [M+H]⁺ 487, 489 [M+Na]⁺

(2) Синтез (R)-3-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

Согласно способу из примера 1-(5) названное соединение (46,8 мг, 0,098 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 39-(1) (50,0 мг, 0,107 ммоль), и 2-пиколин-4-бороновой кислоты (29,4 мг, 0,215 ммоль).

ESI-MS масса/заряд 478 [M+H]⁺

(3) Синтез (R)-5-(6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-3-ил)-2-(трифторметокси)фенил)метанола

Раствор соединения, полученного в примере 39-(2) (46,8 мг, 0,098 ммоль), и CSA (68,3 мг, 0,294 ммоль) в метаноле (1,0 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ТЕА (0,1 мл), а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель), а затем элюат концентрировали при пониженном давлении.

Полученный в результате остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии с NH-силикагелем (этилацетат) с получением названного соединения (25,2 мг, 0,058 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,20 (ddd, J=2,3, 10,5, 16,4 Гц, 1H), 3,36 (dd, J=3,9, 15,6, 1H), 3,59-3,73 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 4,00 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,77 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (d, J=4,7 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 434 [M+H]⁺

(4) Синтез (R)-3-(3-(фторметил)-4-(трифторметокси)фенил)-6-метил-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина

DAST (0,033 мл, 0,25 ммоль) добавляли в раствор соединения, полученного в примере 39-(3) (21,3 мг, 0,049 ммоль), и ТЕА (69 мкл, 0,50 ммоль) в DCM (1,0 мл) при охлаждении льдом. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 20 часов, а затем фильтровали через подушку силикагеля (NH-силикагель).

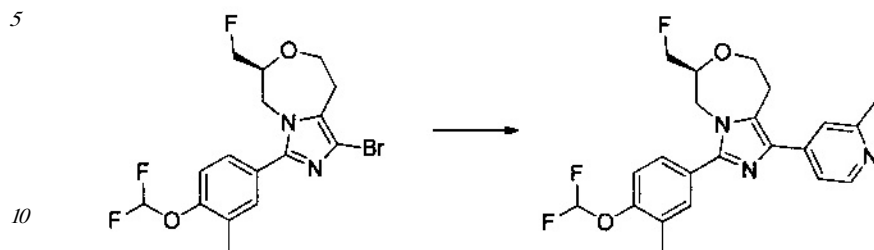
Полученный в результате раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток последовательно очищали с помощью тонкослойной хроматографии с силикагелем (этилацетат) и тонкослойной хроматографии с NH-силикагелем (н-гептан/этилацетат) с получением названного соединения (3,0 мг, 0,0069 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,21 (ddd, J=2,3, 10,5, 16,0 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=4,3, 16,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 4,03 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,55 (d, J=46,9 Гц, 2H), 7,29 (dd, J=1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (dd, J=1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,1 Гц, 1H).

ESI-MS масса/заряд 436 [M+H]⁺

Пример 40

Синтез (S)-3-(4-(дифторметокси)-3-метилфенил)-6-(фторметил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Согласно способу из примера 39-(2) названное соединение (18 мг, 0,043 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 27-(2) (28 мг, 0,069 ммоль).

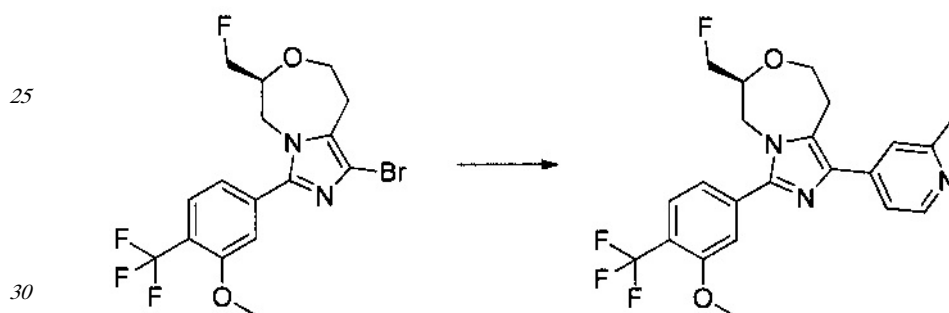
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,22 (ddd, J=2,3, 10,9, 16,0 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=3,7, 16,2 Гц, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,06 (dd, J=8,6, 14,8 Гц, 1H), 4,28-4,46 (m, 2H), 4,55 (ddd, J=4,7, 9,8, 46,1 Гц, 1H), 4,56 (d, J=14,8 Гц, 1H), 6,57 (t, J=73,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=1,4, 4,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 8,50 (d, J=5,1 Гц, 1H).

15

ESI-MS масса/заряд 418 [M+H]⁺

20 Пример 41

Синтез (S)-6-(фторметил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепина



Согласно способу из примера 39-(2) названное соединение (13 мг, 0,030 ммоль) получали из соединения, полученного в примере 29-(2) (26 мг, 0,061 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,60 (s, 3H) 3,19-3,29 (m, 1H) 3,42 (dd, J=4,3, 16,4 Гц, 1H), 3,72 (t, J=11,9 Гц, 1H), 3,86-4,00 (m, 4H) 4,08 (dd, J=9,0, 14,8 Гц, 1H), 4,28-4,47 (m, 2H), 4,48-4,66 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,1 Гц, 1H).

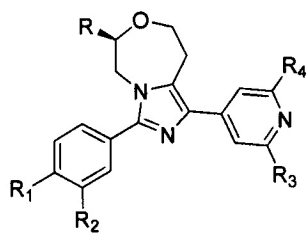
35

ESI-MS масса/заряд 436 [M+H]⁺

Каждое соединение, проиллюстрированное в таблицах 1-7, синтезировали согласно способу(ам) из любого примера, описанного выше.






40

[Таблица 1]




Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
42	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	404
43	H	OCF ₃	H	H	CH ₃	390
44	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	384
45	H	F	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	422
46	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	364
47	CH ₃	Cl	OCH ₃	H	CH ₂ OH	400
48	H	Cl	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	438
49	H	OBn	F	CH ₃	CH ₃	444
50	CH ₃	OCF ₃	H	H	CH ₃	404
51	CH ₃	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	418
52	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	382
53	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	378
54	CH ₃	Cl	CH ₃	H	CH ₃	368
55	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	364
56	CH ₃	Cl	F	CH ₃	CH ₃	386
57	CH ₃	Cl	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	414
58	CH ₃	Cl	F	H	CH ₃	372
59	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	CH ₃	382
60	CH ₃	OCH ₃	F	H	CH ₃	368
61	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₃	368
62	CH ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₃	368
63	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	354
64	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	418
65	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	402
66	CH ₃	Cl	Cl	H	CH ₃	388
67	CH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	432
68	CH ₃	Cl	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	452
69	CH ₂ F	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	436
70	CH ₂ F	OCF ₃	H	H	CH ₃	422




[Таблица 2]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
71	CH ₂ F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	396
72	CH ₂ F	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	382
73	CH ₂ F	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	400
74	CH ₂ F	Cl	CH ₃	H	CH ₃	386
75	CH ₂ F	Cl	Cl	H	CH ₃	406
76	CH ₂ F	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	420
77	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	412
78	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	398
79	CHF ₂	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	434
80	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	414
81	CH ₂ F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	432
82	CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	446
83	CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	432
84	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	402
85	CH ₃	OCF ₃	H	H	CH ₂ F	422
86	CH ₃	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₂ F	436
87	CH ₃	Cl	F	CH ₃	CH ₂ F	404
88	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	400
89	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃	CH ₂ F	420
90	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	396
91	CH ₂ F	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	434
92	H	F	OCH ₂ CHF ₂	CH ₃	CH ₃	418
93	H	F	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	CH ₃	436
94	H	F		CH ₃	CH ₃	408
95	H	F	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	410
96	H	F	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	396
97	H	F		CH ₃	CH ₃	422
98	CH ₃	F		CH ₃	CH ₃	436
99	CH ₃	F		CH ₃	CH ₃	452
100	CH ₃	F		H	CH ₃	422
101	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	378
102	H	Cl	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	398


[Таблица 3]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
103	H	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	388
104	H	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	418
105	H	Cl	F	CH ₃	CH ₃	372
106	H	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₃	422
107	H	CF ₃	F	CH ₃	CH ₃	406
108	H	Cl	CF ₃	CH ₃	CH ₃	422
109	H	CF ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	422
110	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	368
111	H	Cl	CN	CH ₃	CH ₃	379
112	H	OCF ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	438
113	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	402
114	CH ₃	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	384
115	H	OCF ₃	CH ₃	H	F	408
116	H	OCF ₃	CN	CH ₃	CH ₃	429
117	H	OCF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	434
118	H	OCF ₃	CH ₃	H	CH ₃	404
119	H	OCHF ₂	F	CH ₃	CH ₃	404
120	H	OCHF ₂	F	H	CH ₃	390
121	H	CHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	400
122	H	CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	418
123	H	CF ₃	OCH ₃	H	CH ₃	404
124	CH ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	416
125	H	Cl	CHF ₂	CH ₃	CH ₃	404
126	H	Cl	CHF ₂	H	CH ₃	390
127	H	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	416
128	CH ₃	CHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	414
129	CH ₃	CF ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	436
130	CH ₃	Cl	CN	CH ₃	CH ₃	393
131	CH ₃	Cl	CHF ₂	CH ₃	CH ₃	418
132	CH ₃	CF ₃	Cl	H	CH ₃	422
133	CH ₃	OCF ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	452
134	CH ₃	CF ₃	F	CH ₃	CH ₃	420
135	H		Cl	CH ₃	CH ₃	410
136	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	382
137	H	CHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	404
138	CH ₃	F	Cl	CH ₃	CH ₃	386
139	CH ₃	CF ₃	F	H	CH ₃	406









[Таблица 4]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
140	CH ₃	Cl	CF ₃	CH ₃	CH ₃	436
141	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	368
142	CH ₃	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	402
143	CH ₃	F	CF ₃	CH ₃	CH ₃	420
144	H		OCF ₃	CH ₃	CH ₃	460
145	CH ₃	F	Cl	H	CH ₃	372
146	CH ₃	CHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	418
147	CH ₃	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₃	436
148	CH ₃	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	430
149	CH ₃	OCHF ₂	OCH ₃	H	CH ₃	416
150	CH ₃	OCF ₃	F	H	CH ₃	422
151	CH ₃	F	CF ₃	H	CH ₃	406
152	CH ₃	Cl	CF ₃	H	CH ₃	422
153	CH ₃	OCF ₃	Cl	H	CH ₃	438
154	CH ₃	OCH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	448
155	CH ₃	OCH ₃	OCF ₃	H	CH ₃	434
156	CH ₂ F	CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	466
157	CH ₃	F	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	436
158	CH ₃	F	OCF ₃	H	CH ₃	422
159	CH ₃		Cl	H	CH ₃	410
160	CH ₂ F	CHF ₂	OCH ₃	H	CH ₃	418
161	CH ₂ F	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	450
162	CH ₂ F	OCF ₃	CH ₃	H	CH ₃	436
163	CH ₂ F	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	448
164	CH ₂ F	OCHF ₂	OCH ₃	H	CH ₃	434
165	CH ₂ F	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₃	454
166	CH ₂ F	OCF ₃	F	H	CH ₃	440
167	CH ₂ F		Cl	CH ₃	CH ₃	442
168	CH ₃	OCF ₃	CN	CH ₃	CH ₃	443
169	CH ₃	OCF ₃	CN	H	CH ₃	429
170	CH ₂ F	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₂ OH	470
171	CH ₂ F	F	Cl	CH ₃	CH ₃	404
172	CH ₂ F	F	Cl	H	CH ₃	390
173	CH ₂ F	F	CF ₃	CH ₃	CH ₃	438

[Таблица 5]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
174	CH ₂ F	F	CF ₃	H	CH ₃	424
175	CH ₂ F	OCH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	466
176	CH ₂ F	Cl	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	452
177	CH ₃	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	430
178	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CHF ₂	414
179	CH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	448
180	CH ₃	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₂ OH	452
181	CH ₃	OCHF ₂	F	CH ₃	CH ₃	418
182	CH ₃	OCHF ₂	F	H	CH ₃	404
183	CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	416
184	CH ₃	F	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	418
185	CH ₃	F	OCHF ₂	H	CH ₃	404
186	CH ₂ F	CF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	434
187	CH ₂ F	CF ₃	CH ₃	H	CH ₃	420
188	CH ₂ F	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	CHF ₂	468
189	CH ₃	CHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	450
190	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	CHF ₂	434
191	CH ₂ F	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	448
192	CH ₃	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	466
193	CH ₂ F	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CHF ₂	484
194	CH ₂ F	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	464
195	CH ₂ F	OCF ₃	CN	CH ₃	CH ₃	461
196	CH ₂ F	OCF ₃	CN	H	CH ₃	447
197	CH ₂ F	CHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	436
198	H	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	436
199	CH ₃	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	432
200	CH ₃	CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	450
201	CH ₂ F	CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	468
202	CH ₂ F	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₂ F	472
203	CH ₃	OCF ₃	CN	CH ₃	CH ₂ F	461
204	CH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	450
205	CH ₃		Cl	CH ₃	CH ₂ F	442
206	CH ₃	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₂ F	454
207	CH ₂ F	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	450

[Таблица 6]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
208	CH ₃		CH ₃	CH ₃	CH ₂ F	422
209	CH ₂ F	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ F	466
210	CH ₃	OCH ₃	OCF ₃	CH ₃	CH ₂ F	466
211	H	OCF ₃	CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	436
212	H	Cl	OCHF ₂	CH ₃	CH ₃	420
213	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	392
214	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	378
215	H	OCHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	420
216	H	OCH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	398
217	H		Cl	CH ₃	CH ₃	424
218	H	OCH ₂ CHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	434
219	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	392
220	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	406
221	CH ₃	CH ₂ CH ₃		H	CH ₃	418
222	CH ₃	CH ₂ CH ₃		CH ₃	CH ₃	432
223	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	378
224	CH ₃	CH ₃		H	CH ₃	404
225	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	392
226	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	418
227	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	420
228	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	462
229	CH ₃	OCF ₃	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	448
230	CH ₃	OCF ₃	CH ₂ OH	H	CH ₃	434
231	CH ₃	OCF ₃	CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	450
232	CH ₃		Cl	CH ₃	CH ₃	440
233	CH ₂ F	OCHF ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	452
234	CH ₃	OCHF ₂	CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	432
235	CH ₃	OCHF ₂	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	430

[Таблица 7]

Пример №	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS [M+H] ⁺
236	CH ₃	OCHF ₂	CH ₂ F	H	CH ₃	418
237	CH ₃	OCHF ₂	CH ₂ OH	H	CH ₃	416
238	CH ₃	Cl	CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	400
239	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ F	Cl	CH ₃	CH ₃	430
240	CH ₃	CF ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	414
241	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	392
242	CH ₃	OCH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	406
243	CH ₂ F	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	410
244	CH ₂ F	OCH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	424
245	CH ₂ F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	396

Пример теста 1: Аффинность в отношении mGluR2

(Получение фракции клеточной мембраны клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих человеческий метаботропный рецептор глутамата 2 (mGluR2))

Клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие человеческий mGluR2 и человеческий переносчик глутамата SLC1A3, культивировали в среде Игла, модифицированной Дюльбекко, с 10% фетальной бычьей сыворотки (50 единиц/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 60 мкг/мл генетицина, 400 мкг/мл гигромицина В и 2 мМ глутамина) при 37°C при 5% CO₂. Конфлюэнтные клеточные культуры дважды промывали с помощью PBS(-), а затем соскребали скребком для клеток и подвергали разделению центрифугированием при 4°C и 1500 оборотах в минуту в течение 5 минут для сбора клеток. Осадок после центрифугирования (клеточный осадок) гомогенизировали в 20 мМ буфере HEPES, содержащем 10 мМ EDTA (pH 7,4), с использованием ультразвукового диспергатора и центрифугировали при 4°C и 1500xg в течение 30 минут. Супернатант (растворимая фракция) подвергали разделению центрифугированием при 4°C и 40000xg в течение 30 минут и, таким образом, получали фракцию нерастворимых веществ. После дополнительного промывания полученной фракции с помощью центрифугирования с 20 мМ буфером HEPES, содержащим 10 мМ EDTA (pH 7,4), осадок суспендировали центрифугированием с 20 мМ буфером HEPES, содержащим 0,1 мМ EDTA, и получали фракцию клеточной мембраны путем разделения центрифугированием при 4°C и 40000xg в течение 30 минут. Полученную таким образом фракцию клеточной мембраны суспендировали в 20 мМ буфере HEPES, содержащем 0,1 мМ EDTA, при концентрации белка 3 мг/мл, которую хранили при -80°C.

(Анализ связывания [³⁵S]GTPγS)

Замороженную фракцию клеточной мембраны, полученную как описано выше, размораживали перед применением и полученное в результате разбавляли буфером для анализа связывания (конечные концентрации: 20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 3 мкМ GDP, 300 мкг/мл сапонины, 0,1% BSA). Соединение из каждого примера добавляли к фракции клеточной мембраны, содержащей 1,8-3 мкг/анализ мембранного белка, в планшете с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого туда добавляли глутаминовую кислоту (при конечной концентрации 10 мкМ), инкубацию проводили при комнатной температуре в течение

15 минут, а затем туда добавляли [³⁵S]GTPγS (при конечной концентрации 0,8 кБк) и 588 мкг WGA-SPA гранул с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 1 часа. После инкубации планшет подвергали разделению центрифугированием при 2500 оборотах в минуту и комнатной температуре, а затем с помощью TopCount
5 измеряли связанную с клеточной мембраной радиоактивность.

Величину связывания [³⁵S]GTPγS, полученную путем осуществления описанной выше реакции в отсутствие глутаминовой кислоты, обозначали как неспецифичное связывание, а разницу от величины связывания [³⁵S]GTPγS, полученной в присутствии глутаминовой
10 кислоты, обозначали как специфичное связывание. На основании показателя ингибирования специфичного связывания при различных концентрациях соединений из соответствующих примеров строили кривые ингибирования. Концентрацию соединений из соответствующих примеров, при которых величина специфичного
15 связывания [³⁵S]GTPγS уменьшалась на 50% (значение IC50), рассчитывали по кривым ингибирования и представили в таблицах 8 и 9.

{Таблица 8}

20

25

30

35

40

45

5

10

15

20

25

30

35

40

Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS
1	10,0	36	10,0	71	18,9	106	20,9
2	97,4	37	6,0	72	29,4	107	54,0
3	13,9	38	5,4	73	24,8	108	19,2
4	31,9	39	2,5	74	35,3	109	9,1
5	26,5	40	4,7	75	31,0	110	64,2
6	13,0	41	4,1	76	20,9	111	25,2
7	4,2	42	45,3	77	11,5	112	17,9
8	13,2	43	90,0	78	3,8	113	27,0
9	1,9	44	22,3	79	30,4	114	19,2
10	4,2	45	73,9	80	6,3	115	61,7
11	11,4	46	65,6	81	7,1	116	33,8
12	28,3	47	242,5	82	1,1	117	22,0
13	5,7	48	40,0	83	1,7	118	10,9
14	5,6	49	11,4	84	25,3	119	31,8
15	7,4	50	14,2	85	29,7	120	47,2
16	2,7	51	7,8	86	4,4	121	40,9
17	3,8	52	20,5	87	22,0	122	22,1
18	12,3	53	21,3	88	16,7	123	36,0
19	3,0	54	19,4	89	13,2	124	4,5
20	3,4	55	21,9	90	12,7	125	16,5
21	7,5	56	21,9	91	16,1	126	8,4
22	4,1	57	28,5	92	95,8	127	12,1
23	19,4	58	41,8	93	28,7	128	9,1
24	4,8	59	96,3	94	34,9	129	15,7
25	3,2	60	119,3	95	49,5	130	26,0
26	13,5	61	21,7	96	59,8	131	25,5
27	3,5	62	37,7	97	25,4	132	33,3
28	16,2	63	78,6	98	3,1	133	4,4
29	3,8	64	31,2	99	103,4	134	27,8
30	5,2	65	14,0	100	25,3	135	36,9
31	7,9	66	12,6	101	7,6	136	33,9
32	2,8	67	4,7	102	22,7	137	18,7
33	5,0	68	13,2	103	26,0	138	21,2
34	2,8	69	20,9	104	19,4	139	47,5
35	2,7	70	25,5	105	92,1	140	5,7

[Таблица 9]

45

Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS	Прим ер №	IC50 (нМ) анализа связыва ния GTPγS
141	51,9	168	4,2	195	3,7	222	17,2
142	20,2	169	4,6	196	3,8	223	16,7
143	13,6	170	43,1	197	15,1	224	50,4
144	27,7	171	26,7	198	13,2	225	3,9
145	45,5	172	38,3	199	5,2	226	10,5
146	22,2	173	19,2	200	4,4	227	22,0
147	10,5	174	24,3	201	2,4	228	82,0
148	9,6	175	18,5	202	14,0	229	18,0
149	18,9	176	38,8	203	4,9	230	19,8
150	18,1	177	29,4	204	4,0	231	2,4
151	26,4	178	17,8	205	5,3	232	9,7
152	14,5	179	17,9	206	18,7	233	2,0
153	3,0	180	100,5	207	6,0	234	1,9
154	6,7	181	16,1	208	4,7	235	21,7
155	19,2	182	19,3	209	5,1	236	2,9
156	7,3	183	7,4	210	4,7	237	30,3
157	12,7	184	13,7	211	27,1	238	36,8
158	44,6	185	19,5	212	72,5	239	11,9
159	5,0	186	19,3	213	10,7	240	46,9
160	24,1	187	19,3	214	21,0	241	2,9
161	4,0	188	20,8	215	58,1	242	2,4
162	5,0	189	15,1	216	48,0	243	1,7
163	15,8	190	42,2	217	60,6	244	1,8
164	36,8	191	30,3	218	78,8	245	5,2
165	9,4	192	5,0	219	7,9		
166	15,2	193	9,0	220	5,9		
167	1,8	194	108,5	221	26,7		

Пример теста 2: Тест распознавания нового объекта (NOR) на крысах

Для этого теста использовали самцов крыс Long-Evans возрастом шесть недель. В течение 2 дней перед началом теста крыс приучали к операциям эксперимента, таким как введение, и к устройству для теста (т.е. черная или серая пластиковая клетка шириной 40 см, глубиной 30 см и высотой 45 см). Каждое тестируемое соединение растворяли в 0,1 н. соляной кислоте для осуществления перорального введения. Через тридцать минут после введения внутривентриально вводили скополамина гидробромид из расчета дозы 0,3 мг/кг для индукции нарушения когнитивных функций. Еще через 30 минут каждую крысу приучали к устройству для теста в течение 3 минут, а после этого в устройство для теста помещали два блока одинаковой формы в качестве испытания по обнаружению и время исследования каждого блока измеряли в течение 5 минут. Через два часа после испытания по обнаружению крысу приучали к устройству для теста в течение 3 минут, а после этого в клетку для испытания на запоминание помещали такой же блок, как используется в испытании по обнаружению, и новый блок другой формы. Измеряли время исследования каждого блока в течение 3 минут и отношение времени исследования нового используемого блока к сумме времени исследования соответствующих блоков

рассчитывали как индекс различения. Полученные таким образом индексы различения сравнивали у группы крыс, которым вводили только среду (обработанная средой группа), группы крыс, которым вводили только скополамин (обработанная только скополамином группа), и группы крыс, которым вводили как тестируемое соединение, так и скополамин для оценки действия тестируемого соединения на функцию распознавания нового объекта (когнитивную функцию) у крыс.

Каждый индекс различения показан в виде среднего значения и стандартной ошибки. Статистическую значимость между обработанной средой группой и обработанной только скополамином группой анализировали с помощью независимого t-критерия. Статистическую значимость между обработанной только скополамином группой и обработанной каждым образцом группой анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, а затем с помощью критерия множественных сравнений Дуннетта. Уровень значимости устанавливали по 5% в обе стороны. Когда индекс различения был существенно ниже в обработанной только скополамином группе, чем в обработанной средой группе, то считалось, что нарушения когнитивных функций было индуцировано в достаточной степени, и, следовательно, тестируемое соединение оценивали в соответствующей группе. Анализ выполняли с использованием Prism 5 для Windows для Японии, версия 5.03.

В таблице 10 показана минимальная эффективная доза, при которой обнаруживается статистически значимое различие между группой, страдающей от индуцированного скополамином нарушения когнитивных функций, и группой, обработанной каждым соединением.

[Таблица 10]

Пример №	Тестируемая доза (мг/кг, р.о.)	Минимальная эффективная доза (мг/кг, р.о.)
1	0,3, 1, 3	3
7	0,3, 1	0,3
11	0,3, 1	>1*
14	1, 3	1
24	0,3, 1	1
44	0,3, 1, 3, 10	1
87	1, 3	3

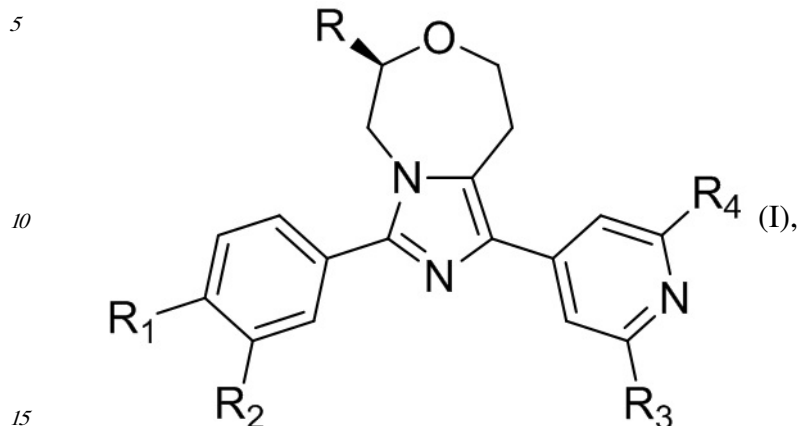
* Не обнаружено статистически значимое различие при тестируемой дозе.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Как описано выше, тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепиновое производное в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты является антагонистом метаботропного рецептора глутамата группы II и демонстрирует действие по подавлению передачи сигнала внутрь клетки с помощью mGluR2. Кроме того, соединение в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует действие по улучшению функции распознавания нового объекта у крыс, страдающих от индуцированного скополамином нарушения когнитивных функций. Следовательно, соединение в соответствии с настоящим изобретением применимо в качестве терапевтического средства при неврологических нарушениях, связанных с нарушением обмена глутамата, и заболеваниях с вовлечением mGluR2, то есть подтипа метаботропных рецепторов, например, при болезни Альцгеймера.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:



где R представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, где

если R представляет собой атом водорода,

то R₁ представляет собой атом хлора, атом брома, трифторметильную группу, этильную группу, трифторметоксигруппу, метоксигруппу, замещенную фенильной группой, метоксигруппу, замещенную C₃₋₈циклоалкильной группой, этоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или C₃₋₈циклоалкилоксигруппу,

R₂ представляет собой атом фтора, атом хлора, метильную группу, необязательно замещенную 2-3 атомами фтора, метоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или этоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

R₃ представляет собой атом водорода или метильную группу, и

R₄ представляет собой атом фтора или метильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, или

если R представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы, C₃₋₈циклоалкилоксигруппу или 4-6-членную гетероциклоалкилоксигруппу, в которой гетероциклоалкил содержит один атом кислорода,

R₂ представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора, C₃₋₈циклоалкильной группы и 4-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один атом кислорода,

R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, и

R₄ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 1, где

R представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора,

5 R₁ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора, C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и C₃₋₈циклоалкильной группы, C₃₋₈циклоалкилоксигруппу или 4-6-членную гетероциклоалкилоксигруппу, в
10 которой гетероциклоалкил содержит один атом кислорода,

R₂ представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную 1-3
15 заместителями, выбранными из атома фтора, C₃₋₈циклоалкильной группы и 4-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один атом кислорода,

R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, и

R₄ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома фтора и гидроксильной группы, или
20 C₁₋₆алкоксигруппу.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 2, где R представляет собой метильную группу, этильную группу, фторметильную группу или дифторметильную группу.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты
25 по п. 3, где R₁ представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, этильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклопропилоксигруппу или (оксетан-
30 3-ил)оксигруппу.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 4, где R₂ представляет собой атом водорода, цианогруппу, атом фтора, атом хлора, метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу,
35 трифторметильную группу, гидроксиметильную группу, этильную группу, метоксигруппу, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, циклопропилметоксигруппу, циклобутилметоксигруппу или (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метоксигруппу.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты
40 по п. 5, где R₃ представляет собой атом водорода или метильную группу.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 6, где R₄ представляет собой метильную группу, фторметильную группу, дифторметильную группу, гидроксиметильную группу или метоксигруппу.

8. Соединение, выбранное из следующих соединений или их фармацевтически
45 приемлемой соли присоединения кислоты:

(R)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-

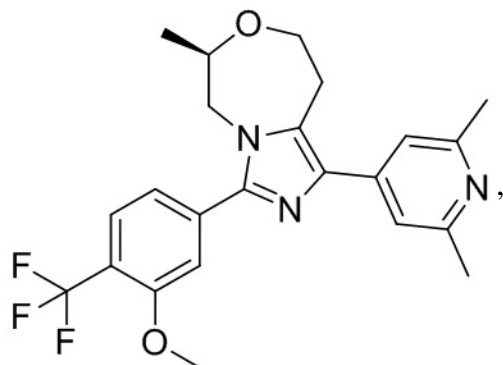
тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин,

(R)-3-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин и

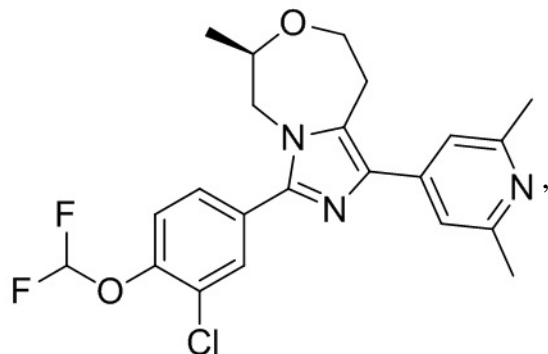
(S)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:



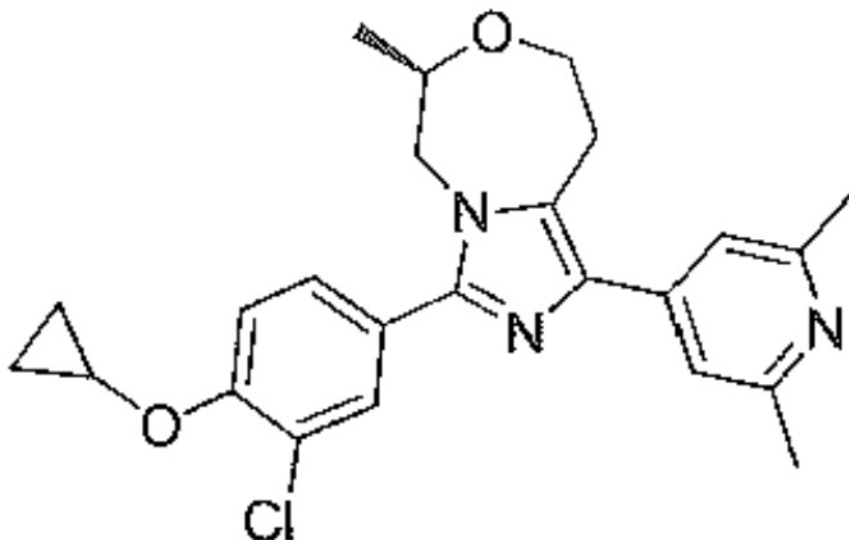
или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-3-(3-хлор-4-циклопропоксифенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

5

10

15



или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

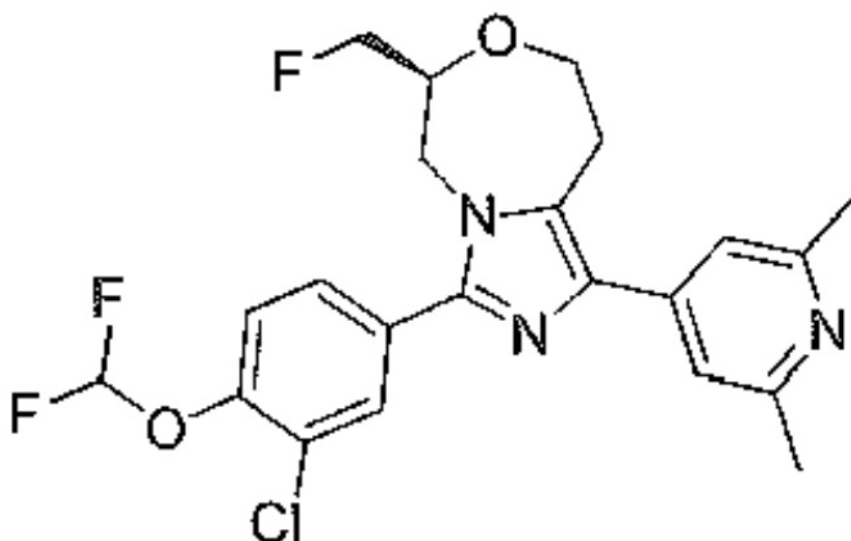
20

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (S)-3-(3-хлор-4-(дифторметокси)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

25

30

35



или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

40

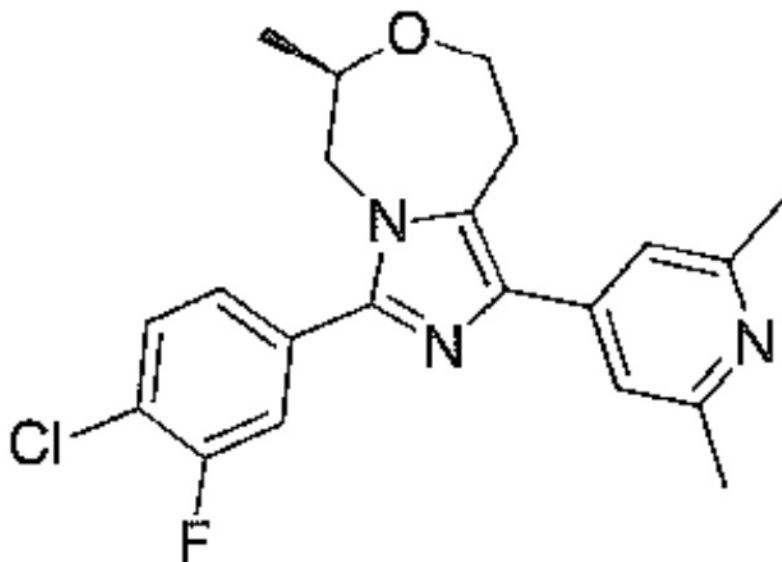
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

45

5

10

15



или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

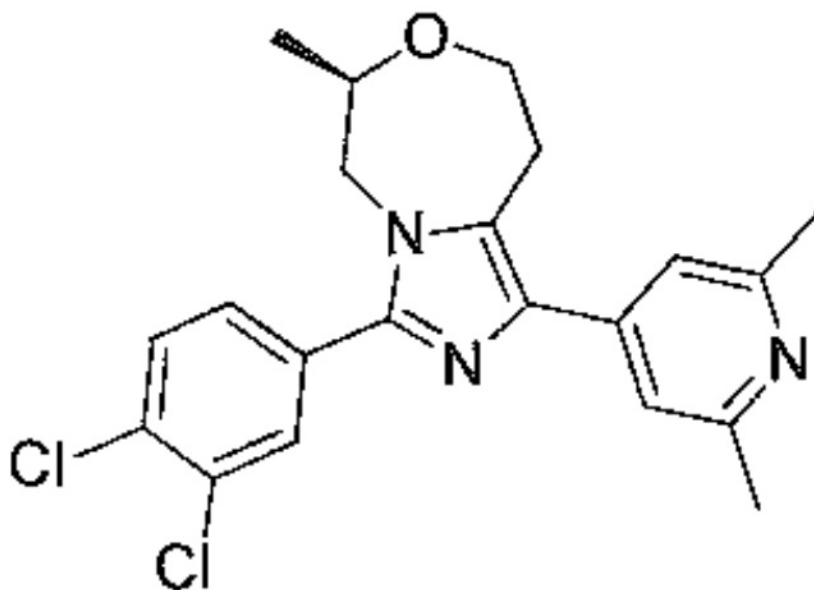
20

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

25

30

35



или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

40

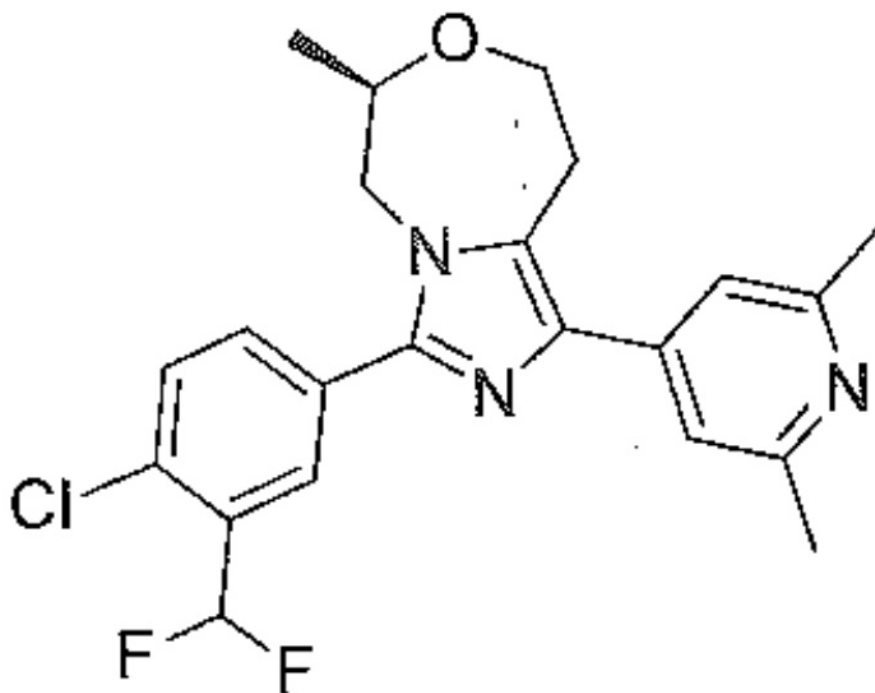
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (R)-3-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-метил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

45

5

10

15



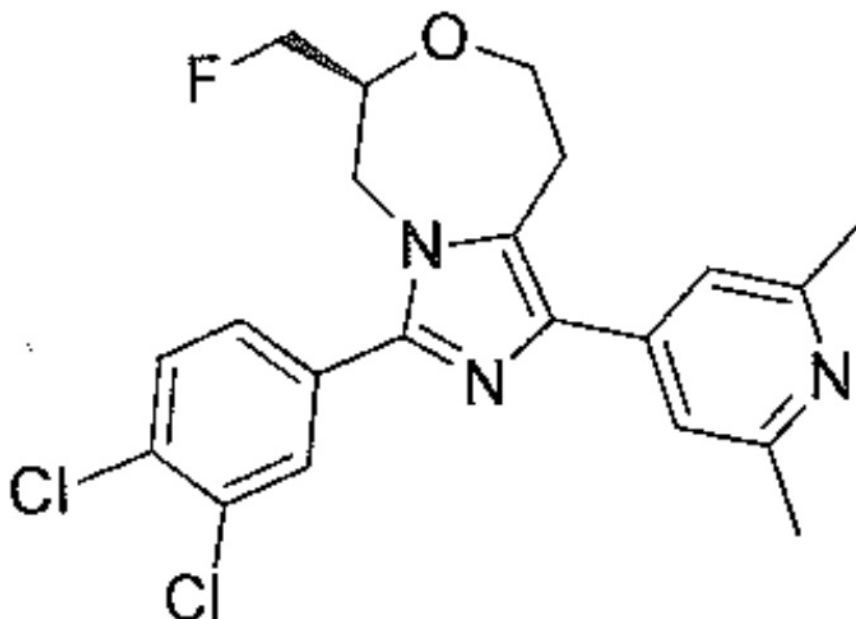
20

или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.
 16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п. 8, которое представляет собой (S)-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-6-(фторметил)-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[1,5-d][1,4]оксазепин, представленный следующей формулой:

25

30

35



40

или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты

45

17. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистическим действием по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II, содержащая эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты по любому из пп. 1-16 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17 для лечения заболевания или симптома, при которых эффективно антагонистическое действие по отношению к метаботропному рецептору глутамата группы II.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что заболеванием или симптомом является болезнь Альцгеймера.

5

10

15

20

25

30

35

40

45