

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **015978**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.01.30

(21) Номер заявки
201000277

(22) Дата подачи заявки
2008.08.01

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

(31) **60/954,814; 61/049,944; 12/180,994**

(32) **2007.08.09; 2008.05.02; 2008.07.28**

(33) **US**

(43) **2010.06.30**

(86) **PCT/US2008/071881**

(87) **WO 2009/029384 2009.03.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

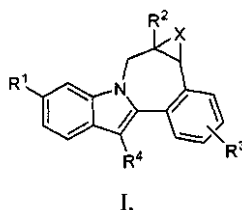
(72) Изобретатель:
**Мартин Скотт У., Бергстрём Карл
П., Джентле Роберт Дж., Енг Кап-Сан
(US)**

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

(56) **WO-A-2007092888**

**IKEGASHIRA K. ET AL.: "Discovery of Conformationally Constrained Tetracyclic Compounds as Potent Hepatitis C Virus NS5B RNA Polymerase Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON., US, vol. 49, no. 24, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 6950-6953, XP002505121 ISSN: 0022-2623 [retrieved on 2006-11-02]
WO-A-2007033032**

(57) Изобретение охватывает соединения формулы I



а также композиции и способы применения соединений. Соединения обладают активностью по отношению к вирусу гепатита С (HCV) и являются эффективными в лечении инфицированных HCV.

015978 B1

015978 B1

Предпосылки создания изобретения

Вирус гепатита С (HCV) является основным человеческим патогеном, которым инфицировано около 170 миллионов человек во всем мире - примерно в пять раз больше, чем инфицировано вирусом иммунодефицита человека типа 1. У значительной части инфицированных HCV людей развивается прогрессирующее заболевание печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52).

HCV представляет собой вирус с одноцепочечной рибонуклеиновой кислотой (РНК) с позитивной полярностью. На основании сравнения расшифрованной аминокислотной последовательности и значительного сходства в 5'-нетранслируемой области, HCV был классифицирован как самостоятельный род в семействе Флавивирусов. Все члены семейства Флавивирусов имеют заключенные в оболочку вирионы, которые содержат геном, представленный одноцепочечной РНК с позитивной полярностью, кодирующий все известные вирусоспецифические белки посредством трансляции одной непрерывной открытой рамки считывания.

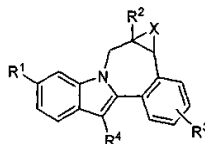
Была выявлена высокая гетерогенность генома HCV на уровне нуклеотидной и кодирующей аминокислотной последовательности. Охарактеризовано по меньшей мере шесть главных генотипов и описано более 50 субтипов вируса. Главные генотипы HCV отличаются по их распределению в мире, и клиническая значимость генетической гетерогенности HCV остается расплывчатой, несмотря на многочисленные исследования возможного влияния генотипов на патогенез и терапию.

Одноцепочечная РНК генома HCV составляет в длину приблизительно 9500 нуклеотидов и имеет одну открытую рамку считывания (ORF), кодирующую один большой полипротеин, состоящий примерно из 3000 аминокислот. В инфицированных клетках этот полипротеин расщепляется на множество сайтов протеазами клетки-хозяина и вирусными протеазами для получения структурных и неструктурных (NS) белков. В случае HCV синтез зрелых неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, и NS5B) осуществляется двумя вирусными протеазами. Полагают, что первая является металлопротеазой и расщепляет в NS2-NS3 участке; вторая является сериновой протеазой, содержащейся в N-концевом домене NS3 (также называемом NS3 протеазой), и опосредует все последующие расщепления в 5'-3' направлении NS3, как в цис, в сайте расщепления NS3-NS4A, так и в транс, для оставшихся сайтов NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Белок NS4A выполняет множество функций, выступая в качестве кофактора для NS3 протеазы, и вероятно способствует локализации в мембране NS3 и других компонентов репликации вируса. Образование комплекса белка NS3 с NS4A считается необходимым для процессинга, усиливая протеолитическую активность на всех сайтах. Белок NS3 также проявляет нуклеозидтрифосфатазную и РНК геликазную активности. Белок NS5B (также называемый полимеразой HCV) является РНК-зависимой РНК полимеразой, которая вовлечена в репликацию HCV. Белок NS5B HCV описан в "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492; и Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7,211-242).

В настоящее время самая эффективная терапия HCV использует комбинацию альфа-интерферона и рибавирина, вызывая устойчивый эффект у 40% пациентов (Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432). Последние клинические результаты показали, что в качестве монотерапии пегилированный альфа-интерферон превосходит немодифицированный альфа-интерферон (Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672). Однако даже при экспериментальных терапевтических режимах, включающих комбинацию пегилированного альфа-интерферона и рибавирина, основная часть пациентов не имеет устойчивого снижения вирусной нагрузки. Таким образом, существует четкая и важная потребность в развитии эффективной терапии для лечения HCV инфекции.

Сущность изобретения

Один объект изобретения представляет собой соединение формулы I



в которой

R^1 представляет собой CO_2R^5 или $CONR^6R^7$;

R^2 представляет собой фуранил, пирролил, тиенил, пиазолил, изоксазол, изотиазол, имидазол, оксазол, тиазол, оксадиазол, триазол или тетразол и является замещенным 0-2 заместителями, выбранными из оксо, amino, алкилтио, алкила и галогеналкила, и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, и COR^{13} ;

R^3 представляет собой водород, галогено, алкил, алкенил, гидрокс, бензилокси или алкокси;

R^4 представляет собой циклоалкил;

R^5 представляет собой водород или алкил;

R^6 представляет собой водород, алкил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$, или $(R^{11})SO_2$;

R^7 представляет собой водород или алкил;

R^8 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , аминокарбонил, (алкиламино)карбонил, (диалкиламино)карбонил, бензил, бензилоксикарбонил или пиридинил;

R^9 представляет собой водород или алкил;

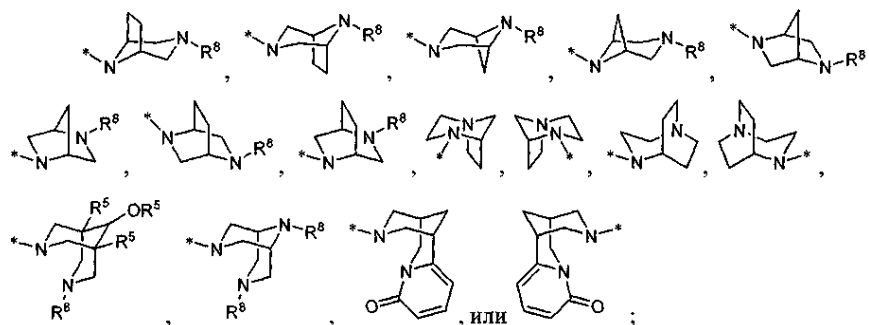
R^{10} представляет собой водород или алкил;

R^{11} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-1 алкильными заместителями;

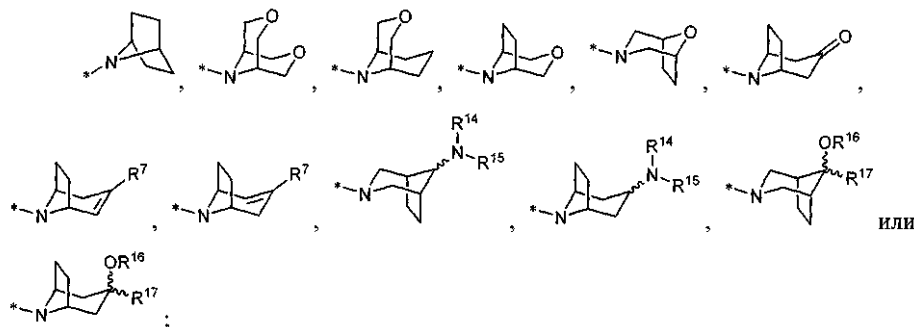
R^{12} представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или (R^{11}) алкил;

R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из алкила, алкоксиалкила, amino, алкиламино, диалкиламино, R^{11} , аминоалкила, (алкиламино)алкила, (диалкиламино)алкила, (R^{11}) алкила или CO_2R^5 ;

или R^{13} представляет собой

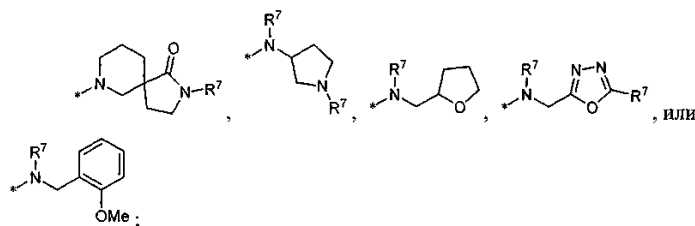


или R^{13} представляет собой



или R^{13} представляет собой [4.3.0] или [3.3.0] бициклический диамин, присоединенный к карбонилу посредством одного атома азота, и является замещенным 0-2 R^8 заместителями;

или R^{13} представляет собой



R^{14} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

R^{15} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

или $NR^{14}R^{15}$, взятые вместе, представляют собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-(алкил)пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил или гомоморфолинил;

R^{16} представляет собой водород или алкил;

R^{17} представляет собой алкил или циклоалкил и

X представляет собой метилен, связь или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемые соли.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой

R^1 представляет собой CO_2R^5 или $CONR^6R^7$;

R^2 представляет собой фуранил, пирролил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил и является замещенным 0-2 заместителями, выбранными из оксо, amino, алкила или галогеналкила и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^5 , $\text{CON}(R^{12})_2$ и COR^{13} ;

R^3 представляет собой водород, галогено, алкил, алкенил, гидроксид, бензилокси или алкокси;

R^4 представляет собой циклоалкил;

R^5 представляет собой водород или алкил;

R^6 представляет собой водород, алкил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$ или $(R^{11})\text{SO}_2$;

R^7 представляет собой водород или алкил;

R^8 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , аминокарбонил, (алкиламино)карбонил, (диалкиламино)карбонил, бензил, бензилоксикарбонил или пиридинил;

R^9 представляет собой водород или алкил;

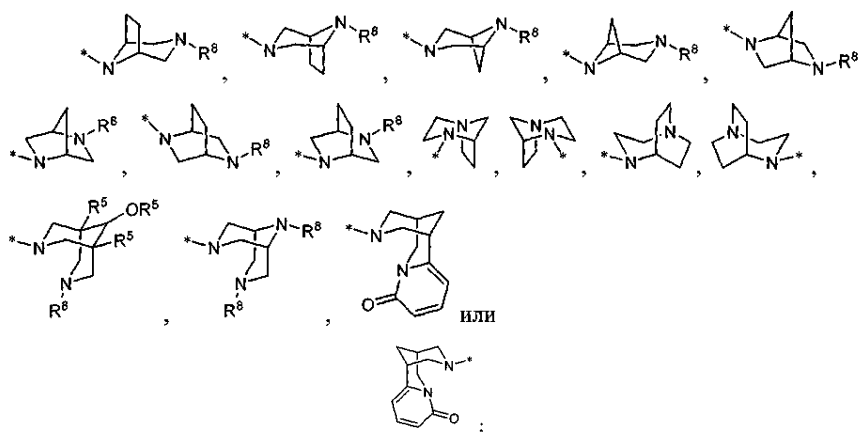
R^{10} представляет собой водород или алкил;

R^{11} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-1 алкильными заместителями;

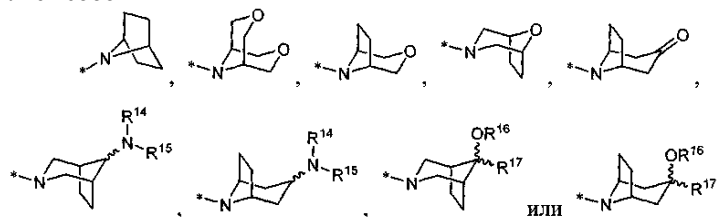
R^{12} представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или (R^{11}) алкил;

R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из алкила, алкоксиалкила, amino, алкиламино, диалкиламино, R^{11} , аминоалкила, (алкиламино)алкила, (диалкиламино)алкила, (R^{11}) алкила или CO_2R^5 ;

или R^{13} представляет собой

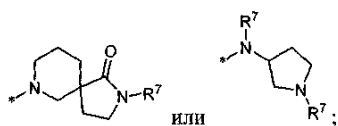


или R^{13} представляет собой



или R^{13} представляет собой [4.3.0] или [3.3.0] бициклический диамин, присоединенный к карбонилу посредством одного атома азота, и является замещенным 0-2 R^8 заместителями;

или R^{13} представляет собой



R^{14} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

R^{15} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

или $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, взятые вместе, представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-(алкил)пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил или гомоморфолинил;

R^{16} представляет собой водород или алкил;

R^{17} представляет собой водород, алкил или циклоалкил; и

X представляет собой метилен, связь или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемые соли.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой:

R^1 представляет собой CO_2R^5 или $CONR^6R^7$;

R^2 представляет собой фуранил, тиенил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил и является замещенным 0-2 заместителями, выбранными из оксо, amino или алкила и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ и COR^{13} ;

R^3 представляет собой водород, галогено, алкил, алкенил, гидроксид, бензилокси или алкокси;

R^4 представляет собой циклоалкил;

R^5 представляет собой водород или алкил;

R^6 представляет собой водород, алкил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$ или $(R^{11})SO_2$;

R^7 представляет собой водород или алкил;

R^8 представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , аминокарбонил, (алкиламино)карбонил, (диалкиламино)карбонил, бензил, бензилоксикарбонил или пиридинил;

R^9 представляет собой водород или алкил;

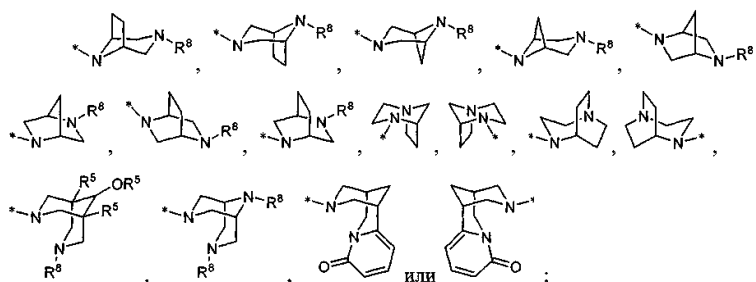
R^{10} представляет собой водород или алкил;

R^{11} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-алкилпиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил;

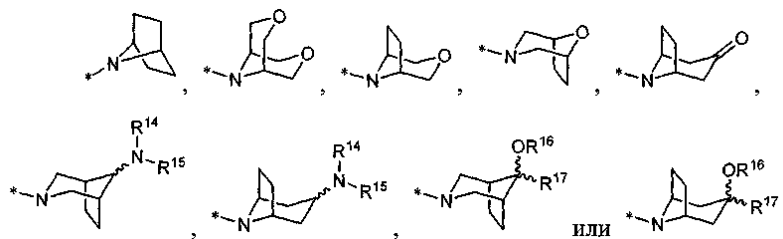
R^{12} представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или (R^{11}) алкил;

R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино, R^{11} , аминоалкила, (алкиламино)алкила, (диалкиламино)алкила или (R^{11}) алкила;

или R^{13} представляет собой

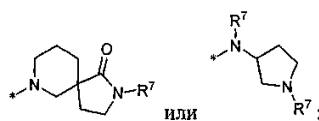


или R^{13} представляет собой



или R^{13} представляет собой [4.3.0] или [3.3.0] бициклический диамин, присоединенный к карбонилу посредством одного атома азота, и является замещенным 0-2 R^8 заместителями;

или R^{13} представляет собой



R^{14} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

R^{15} представляет собой водород, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, аминоалкил, (алкиламино)алкил, (диалкиламино)алкил или бензил;

или $NR^{14}R^{15}$, взятые вместе, представляют собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-(алкил)пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил или гомоморфолинил;

R^{16} представляет собой водород или алкил;

R^{17} представляет собой водород, алкил или циклоалкил и

X представляет собой метилен, связь или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемые соли.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^1 представляет собой CONR^6R^7 ; R^6 представляет собой алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , галогеналкил SO_2 , $(\text{R}^9)_2\text{NSO}_2$ или $(\text{R}^{10})\text{SO}_2$; и

R^7 является водородом.

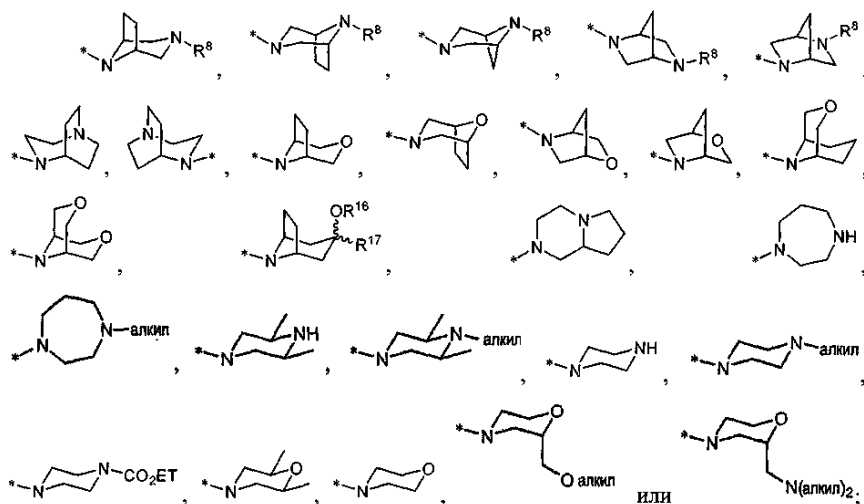
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^3 является водородом.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^3 является метокси.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^4 является циклогексилом.

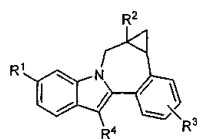
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^6 является алкил SO_2 , циклоалкил SO_2 , $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$ или $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$.

Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой R^2 является пиразолилом, замещенным 2 заместителями, выбранными из алкила и галогеналкила, и 1 COR^{13} заместителем R^{13} является

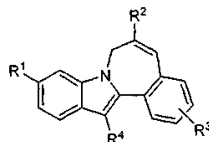


R^8 представляет собой водород или алкил; R^{16} представляет собой водород или алкил; и R^{17} представляет собой алкил.

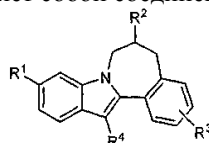
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой X является метиленом.



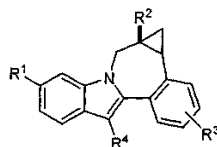
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой X является связью.



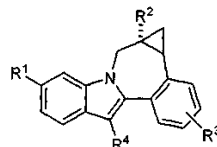
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой X отсутствует.



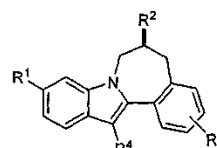
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I согласно следующей стереохимии.



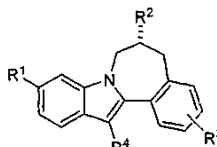
Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I согласно следующей стереохимии.



Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I согласно следующей стереохимии.



Другой аспект изобретения представляет собой соединение формулы I согласно следующей стереохимии.

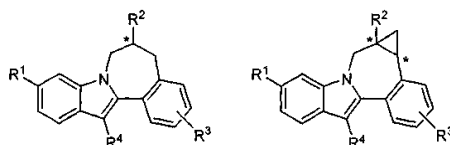


Любой диапазон любой переменной, включающей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и X может использоваться независимо друг от друга в диапазоне любого другого примера переменной.

Если не указано иное, эти термины означают следующее. "Алкил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. "Алкенил" означает прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью. "Циклоалкил" означает моноциклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 атомов углерода. "Гидроксиалкил", "алкокси" и другие термины с замещенным алкильным фрагментом включают прямые и разветвленные изомеры, состоящие из 1-6 атомов углерода для алкильного фрагмента. "Галогеналкил" и "галогеналкокси" включают все галогенированные изомеры от моногалогензамещенного алкила до пергалогензамещенного алкила. "Арил" включает карбоциклические и гетероциклические ароматические заместители. Термины, заключенные в скобки, предназначены для разъяснения родства связей опытным в данной области специалистам. Например, термин, такой как ((R)алкил), означает алкильный заместитель, кроме того, замещенный заместителем R.

Изобретение включает все фармацевтически приемлемые формы солей соединений. Фармацевтически приемлемые соли являются такими солями, в которых противоионы не оказывают значительного влияния на физиологическую активность или токсичность соединений и фактически выполняют функцию фармакологических эквивалентов. Эти соли могут быть изготовлены согласно общепринятым органическим технологиям, которые используют выпускаемые в промышленности реагенты. Некоторые соли в анионной форме включают ацетат, ацистрат, бесилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, иодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат. Некоторые соли в катионной форме включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглюмин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

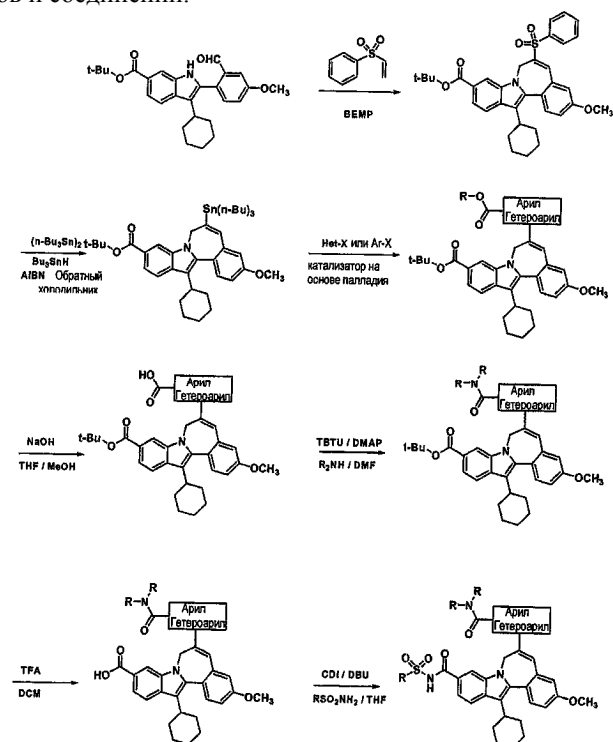
Некоторые из соединений изобретения содержат асимметрические атомы углерода (см., например, соединение ниже). Изобретение включает все стереоизомерные формы, включая энантиомеры и диастереомеры, а также смеси стереоизомеров, такие как рацематы. Некоторые стереоизомеры могут быть изготовлены способами, известными в данной области. Стереоизомерные смеси соединений и родственных промежуточных соединений могут быть разделены на отдельные изомеры согласно способам, широко известным в данной области.



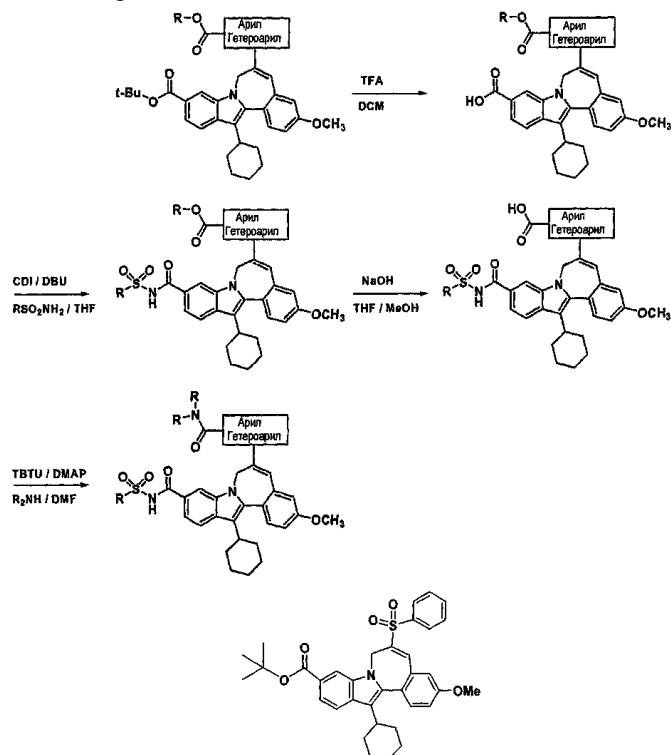
Синтез

Соединения могут быть изготовлены способами, известными в данной области, включая способы, описанные выше. Некоторые реагенты и промежуточные продукты хорошо известны в данной области. Другие реагенты и промежуточные продукты могут быть изготовлены способами, известными в данной области, с помощью доступных материалов. Переменные (например, пронумерованные "R" заместители), используемые для описания синтеза соединений, предназначены только лишь для иллюстрации приготовления соединения, и не следует их путать с переменными, используемыми в формуле или в других разделах заявки. Используемые в схемах сокращения в целом следуют правилам, установленным в данной области техники.

Показанная ниже схема иллюстрирует способы, которые могут использоваться для изготовления промежуточных продуктов и соединений.

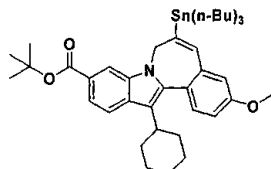


Или же последовательность реакции может быть изменена, как показано ниже.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-(фенилсульфонил)-, трет-бутиловый эфир.

В раствор 3-циклогексил-2-(2-формил-4-метоксифенил)-1Н-индол-6-карбоксилата (6.00 г, 1.38 ммоль) в диоксане (28.0 мл) и ВЕМР (7.97 мл, 27.6 ммоль) добавляли фенилвинилсульфон (27.6 г, 2.21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в герметичной пробирке в микроволновой печи при 120°C в течение 15 мин. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Хроматография концентрата на силикагеле (CH_2Cl_2) позволила получить названное соединение в количестве 6.36 г (79%) в виде желтого масла. MS m/z 584 (MH^+). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.18-1.33 (1H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.49-1.57 (1H, m), 1.64 (9H, s.), 1.74-1.82 (2H, m), 1.90-2.09 (4H, m), 2.73 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.38 (1H, широкий d), 5.08 (1H, br. d), 7.09 (1H, d, $J=2.75$ Гц), 7.12-7.18 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=7.45$ Гц), 7.30 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.85$ Гц), 7.54 (1H, dd, $J=8.55$, 1.22 Гц), 7.61 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.55$), 8.01 (1H, s).



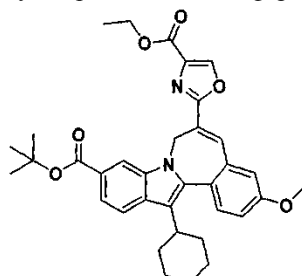
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир. 1,1-Диметилэтил 13-циклогексил-3-(метилокси)-6-(трибутилстаннил)-7Н-индоло [2,1-а][2] бензазепин-10-карбоксилат.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(фенилсульфонил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир (1.00 г, 1.71 ммоль) растворяли в 26 мл бензола вместе с бис(трибутилолово) (2.8 мл, 5.54 ммоль), гидридом трибутилолова (136 мкл, 0.513 ммоль) и триэтиламин (1.05 мл, 7.5 ммоль). Азот барботировали примерно в течение 10 мин через раствор, затем в реакционную смесь добавляли 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN) (96 мг, 0.58 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакция сопровождалась ЖХ-МС при следующих условиях ВЭЖХ: оборудование фирмы Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием Discovery VP программного обеспечения: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония, %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 10 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Xterra, 3мм×50 мм, S7. В реакцию вводили гидрид трибутилолова (0.45 мл, 1.7 ммоль) и AIBN (95 мг, 0.58 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и анализировали протекание реакции. В реакционную смесь вводили AIBN (99 мг, 0.60 ммоль) и нагревали с обратным холодильником дополнительно 6 ч, используя таймер. Ход реакции анализировали методом ЖХ-МС, затем в реакционную смесь добавляли гидрид трибутилолова (1.0 мл, 3.8 ммоль) и AIBN (97 мг, 0.59 ммоль), и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч 20 мин. Ход реакции анализировали методом ЖХ-МС и добавляли AIBN (97 мг, 0.59 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч в атмосфере азота с обратным холодильником и охлаждали, а затем анализировали методом ЖХ-МС. Летучие компоненты удаляли в вакууме и реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на колонке C18, заполненной 190 г YMC GEL ODS-A, 120A, размер сферических частиц 75 мкм. Остаток (6.67 г желтого масла) растворяли в минимальном количестве дихлорметана и раствор наносили на колонку с обращенной фазой, заполненной в смеси 10% дихлорметана в ацетонитриле. Начальное элюирование проводили 10% дихлорметаном в ацетонитриле с последующим элюированием 15% дихлорметаном в ацетонитриле. Хроматографию оценивали методом ТСХ с помощью пластинки ТСХ толщиной 200 мкм с обратимой фазой 1"×3" Whatman MKC18F, элюируя 15% дихлорметаном в ацетонитриле. Наблюдение за соединением выполняли с помощью УФ-лампы при 254 нм и окрашивании йодом ТСХ пластин. Фракции продукта собирали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 647 мг (52%) в виде бледно желтой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.71-0.83 (m, 9H) 0.85-0.96 (m, 3H) 0.95-1.08 (m, 6H) 1.15-1.27 (m, 7H) 1.27-1.49 (m, 11H) 1.53 (s, 5H) 1.60-1.67 (m, 9H) 1.68-1.82 (m, 2H) 1.84-1.96 (m, 1H) 1.96-2.16 (m, 3H) 2.74-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.16-4.40 (m, 1H) 4.82-5.03 (m, 1H) 6.72-6.90 (m, 2H) 6.96 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.43 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.66 (dd, $J=8.39$, 1.37 Гц, 1H) 7.81 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 8.04 (s, 1H) ЖХ-МС: Оборудование Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 10 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Xterra, 3×50 мм, S7; время удерживания = 4.2 мин, MS m/z 734(MH^+).

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир. 1,1-Диметилэтил 13-циклогексил-3-(метилокси)-6-(трибутилстаннил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

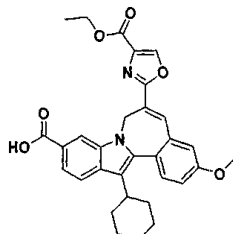
Установку, состоящую из трехгорлой колбы, оснащенной газоподводящей трубкой для аргона, об-

ратным холодильником и капельной воронкой, высушивали над пламенем горелки и затем охлаждали в потоке аргона. В колбу затем загружали бензол (5 мл) и 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(фенилсульфонил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир 1 (500 мг, 0.857 ммоль). Полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в атмосфере аргона в течение 5 мин (для удаления кислорода) и затем нагревали с обратным холодильником. После чего в капельную воронку вносили раствор три-н-бутил-олова гидрида (0.459 мл, 1.713 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (52.0 мг, 0.317 ммоль) в дегазированном бензоле (5 мл). Примерно 2.5 мл этого раствора добавляли по каплям в течение 30 мин, и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Остальной раствор медленно добавляли по каплям примерно в течение 30 мин, и нагревание продолжали дополнительно 1.5 ч. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении для удаления летучих компонентов. Остаток суспендировали в гексане и наносили на картридж Biotage® с силикагелем, и затем погружали на колонку с силикагелем, уравновешенную 100% гексаном. После чего продукт элюировали ступенчатым градиентом растворителей этилацетат-гексан: 0-100%, затем 2-98%, затем 5-95%. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали для получения желтого масла. Полученный продукт помещали в высокий вакуум на ночь для получения указанного соединения в виде вязкого желтого масла. [373 мг, 57%]. Продукт хранили в атмосфере азота в холодильнике.



трет-Бутил 13-циклогексил-6-(4-(этоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

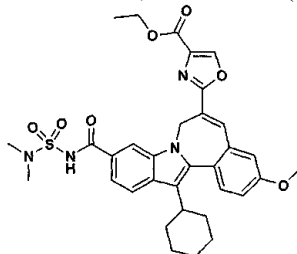
1,1-Диметилэтил 13-циклогексил-3-(метилокси)-6-(трибутилстаннил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (266 мг, 0.36 ммоль) растворяли в 3.4 мл 1,4-диоксана в 2 драм флаконе. Этил-2-хлороксазол-4-карбоксилат (83.4 мг, 0.47 ммоль) растворяли в реакционной смеси с последующим добавлением бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (17.7 мг, 0.025 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в масляной ванне при 100°C в течение 17 ч, после чего охлаждали и анализировали методом ЖХ-МС. В реакционную смесь добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (10 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали дополнительно в течение 5 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и осадок адсорбировали на силикагеле, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от дихлорметана до 2% этилацетата в дихлорметане для получения 233 мг желтого твердого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.13-1.37 (m, 4H) 1.37-1.44 (m, 4H) 1.46-1.55 (m, 1H) 1.64 (s, 9H) 1.68-1.81 (m, 2H) 1.83-1.98 (m, 3H) 1.98-2.13 (m, 3H) 2.74-2.88 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.34-4.48 (m, 3H) 5.84-6.00 (m, 1H) 7.00 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.53 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.69 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.82 (d, J=8.24 Гц, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.30 (s, 1H); LC-MS: Аналитическое оборудование Shimadzu для ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% метанола, 95% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты %B = 90% метанола, 10% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3×50 мм, S10; время удерживания = 3.4 мин, MS m/z 583(MH⁺).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-2-оксазолил]-3-метокси-.

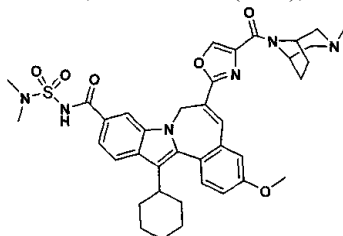
трет-Бутил 13-циклогексил-6-(4-(этоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (109 мг, 0.19 ммоль) растворяли в 2 мл 1,2-дихлорэтана и в реакцию добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты. Летучие компоненты удаляли и продукт высушивали в вакууме для получения 102 мг желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.11-1.37 (m, 4H) 1.42 (t, J=7.02 Гц, 4H) 1.48-1.62 (m, 1H) 1.77 (d, J=10.07 Гц, 2H) 1.86-2.13 (m, 4H) 2.73 -2.90 (m, 1H) 2.98-

3.39 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.30-4.53 (m, 3H) 5.87-6.03 (m, 1H) 7.02 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.09 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.79 (dd, J=8.39, 1.37 Гц, 1H) 7.88 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.50 (s, 1H); Данные ЖХ-МС: Оборудование Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 2 мин; длительность анализа = 3 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0×50 мм, S10; время удерживания = 1.7 мин, MS m/z 525(MH⁺).



Этил 2-(13-циклогексил-10-(((диметиламино)сульфонил)карбамоил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат.

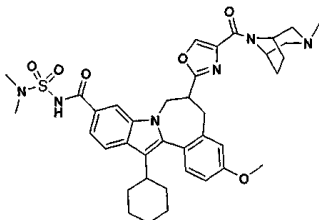
Этил 2-(13-циклогексил-10-(((диметиламино)сульфонил)карбамоил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат. 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-2-оксазолил]-3-метокси- (115 мг, 0.22 ммоль) растворяли в 3 мл безводного тетрагидрофурана (THF) и в реакцию добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (61 мг, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1ч 20 мин при комнатной температуре, затем нагревали с обратным холодильником в течение 45мин. Реакцию охлаждали и добавляли диметилсульфамид (186 мг, 1.49 ммоль) с последующим введением 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (39 мкл, 0.26 ммоль) (DBU). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 0.1М раствором мононатрия фосфата. Дихлорметановый экстракт отмывали 0.1М раствором мононатрия фосфата, затем высушивали над сульфатом натрия. Летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 167 мг сырого желтого продукта. Половину сырого образца растворяли в смеси ацетонитрила и метанола и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: система Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 50; конечное %B = 100; градиент=12 мин; длительность анализа =17 мин; скорость потока = 25 мл/мин; длина волны=220 нм; колонка = Waters Sunfire 19×100 мм. Время удерживания = от 12.25 до 17 мин (увеличивается в зависимости от растворимости). Получали 25.2 мг аморфного твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.18-1.30 (m, 2H) 1.34-1.46 (m, 5H) 1.47-1.62 (m, 1H) 1.70-1.85 (m, 2H) 1.86 -2.21 (m, 4H) 2.72-2.92 (m, 1H) 3.07 (s, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.08-4.34 (m, 2H) 4.41 (q, J=7.22 Гц, 3H) 5.75-5.99 (m, 1H) 7.02 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.10 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.45-7.65 (m, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.89 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.36 (s, 1H); ЖХ-МС: система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 2 мин; длительность анализа = 4 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3 мм×50 мм, S10. Время удерживания=1.9 мин, MS m/z 631(MH⁺), m/z 633(MH⁺).



13-Циклогексил-N-(((диметиламино)сульфонил)-3-метокси-6-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)-1,3-оксазол-2-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида.

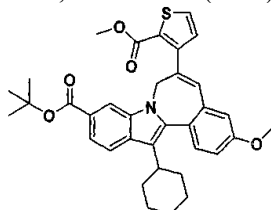
Этил 2-(13-циклогексил-10-(((диметиламино)сульфонил)карбамоил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (35.7 мг, 0.056 ммоль) растворяли в 0.6 мл THF в 2 драм флаконе. Тетрабутиламмоний гидроксид (170 мкл, 0.17 ммоль) в виде 1М раствора в метаноле добавляли в реакцию. Реакционную смесь накрывали и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между 1N соляной кислотой и дихлорметаном. Органическую фазу отмывали 1N раствором соляной кислоты и высушивали над сульфатом натрия. Материал концентрировали до сухого состояния, высушивали в вакууме и использовали без дальнейшей очистки. Продукт гидролиза (0.056 ммоль) растворяли в 1 мл DMF и добавляли TBUTU (39 мг, 0.12 ммоль). Реакцию перемешивали

при комнатной температуре в атмосфере азота примерно 50 мин, после чего добавляли DMAP (37.9 мг, 0.31 ммоль) с последующим введением 3-метил-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октан дигидрохлорида (23 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота до полного завершения реакции, после чего добавляли к 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном, отмывали органический слой водой и высушивали над сульфатом натрия до получения 50 мг сырого продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: система Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 25 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Sunfire 19 мм×100 мм. Время удерживания = 6.1 мин. Фракции продукта концентрировали в вакууме для получения 30.5 мг указанного соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.09-1.30 (m, 1H) 1.31-1.61 (m, 3H) 1.68-1.85 (m, 2H) 1.87-2.20 (m, 5H) 2.26-2.44 (m, 2H) 2.51-2.66 (m, 1H) 2.77-2.90 (m, 1H) 2.91-3.01 (m, 3H) 3.04 (s, 6H) 3.12 (d, J=11.90 Гц, 1H) 3.23 (d, J=11.60 Гц, 1H) 3.78 (d, J=12.21 Гц, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.24 (d, J=13.12 Гц, 1H) 4.43 (d, J=14.34 Гц, 1H) 5.01 (d, J=5.80 Гц, 1H) 5.13-5.47 (m, 1H) 5.85 (d, J=14.04 Гц, 1H) 6.02 (s, 1H) 7.03 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.12 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.25-7.32 (m, 1H) 7.56 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.24 Гц, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 11.72 (s, 1H); ЖХ-МС: система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 2 мин; длительность анализа = 3 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3×50 мм, S10; время удерживания=1.7 мин, MS m/z 711(MH⁺), m/z 713(MH⁺).



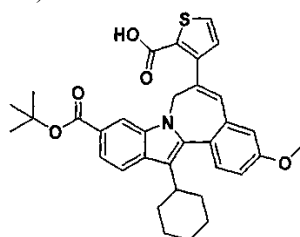
13-Циклогексил-N-((диметиламино)сульфонил)-3-метокси-6-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)-1,3-оксазол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида.

13-Циклогексил-N-((диметиламино)сульфонил)-3-метокси-6-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)-1,3-оксазол-2-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида (26.5 мг, 0.037 ммоль) растворяли в 1 мл THF и добавляли 0.3 мл метанола с последующим введением 10 мг 10% палладия на углерод. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода при 1 атмосфере (баллон) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали ацетонитрилом. Летучие компоненты удаляли из фильтрата в вакууме, остаток растворяли в ацетонитриле и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: система Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 17 мин; скорость потока = 25 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Sunfire 19×100 мм; время удерживания = 5.3 мин. Указанное соединение выделяли в виде соли TFA, получая 17.6 мг. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.20-1.33 (m, 1.1H) 1.33-1.54 (m, 2.1H) 1.65 (t, J=10.99 Гц, 1.1H) 1.74- 1.86 (m, 1.9H) 1.89-2.11 (m, 5.6H) 2.11-2.44 (m, 3.0H) 2.71-2.86 (m, 3.2H) 2.87-2.98 (m, 2.9H) 2.98-3.10 (m, 7.7H) 3.08-3.45 (m, 6.1H) 3.72-3.83 (m, 0.9H) 3.82-3.93 (m, 3.1H) 3.92-4.00 (m, 0.8H) 4.05 (dd, J=14.80, 5.65 Гц, 0.8H) 4.55-5.12 (m, 2.6H) 5.60 (d, J=12.82 Гц, 0.3H) 6.64 -7.12 (m, 2.0H) 7.29-7.62 (m, 1.8H) 7.77-7.97 (m, 1.2H) 7.97-8.43 (m, 1.2H) 8.55-9.33 (m, 0.7H) 11.70 (s, 0.5H). ЖХ-МС: система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Gemini, 4.6 мм×50 мм, S10; время удерживания = 2.2 мин, MS m/z 715(MH⁺), m/z 713(MH⁺).



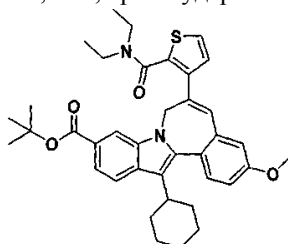
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-(метоксикарбонил)-3-тиенил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

1Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир (140 мг, 0.19 ммоль) растворяли в 2 мл 1,4-диоксана вместе с метил 3-бромтиофен-2-карбоксилатом (79 мг, 0.36 ммоль) в 2 драм флаконе. В реакцию добавляли бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (9.2 мг, 0.013 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C в течение 4.5 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через 0.45 мкм нейлоновый шприцевой фильтр и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 226 мг желтого масла. Указанное соединение очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 30% гексаном в дихлорметане для получения 73 мг (66%) продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.92 (t, J=7.32 Гц, 2H) 1.24-1.44 (m, 6H) 1.57 (s, 9H) 1.58 -1.71 (m, 2H) 1.77 (d, J=8.85 Гц, 2H) 1.85-1.99 (m, 1H) 2.00-2.17 (m, 3H) 2.83-2.93 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.71 (s, 1H) 5.10 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.83 (d, J=4.88 Гц, 1H) 6.90 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.01 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.40 (d, J=5.19 Гц, 1H) 7.51 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.63 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.82 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.88 (s, 1H); ЖХ-МС: система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 2 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0×50 мм, S10; время удерживания = 2.95 мин, MS m/z 584(MH⁺).



7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 6-(2-карбокси-3-тиенил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтил) эфир.

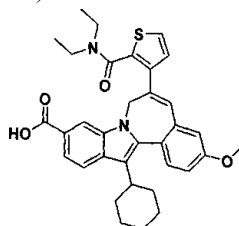
7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-(метоксикарбонил)-3-тиенил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир (65 мг, 0.11 ммоль) растворяли в 1 мл THF в 2 драм флаконе. В этот раствор добавляли 1.0М раствор тетрабутиламмония гидроксида (0.33 мл, 0.33 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь накрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем контролировали с помощью ВЭЖХ. В реакционную смесь дополнительно вводили 1.0М раствор тетрабутиламмония гидроксида (0.10 мл, 0.1 ммоль) в метаноле и перемешивали накрытой при комнатной температуре дополнительно в течение 21 ч. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 0.1М раствором лимонной кислоты. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, и органические экстракты объединяли и высушивали над сульфатом натрия. Летучие соединения удаляли в вакууме для получения 72 мг сырого продукта. ЖХ-МС: система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0×50 мм, S10, время удерживания = 2.50 мин, MS m/z 570(MH⁺).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[2-[(диэтиламино)карбонил]-3-тиенил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

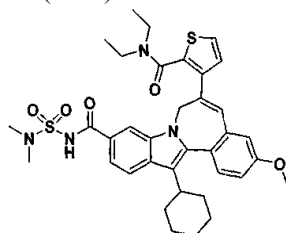
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 6-(2-карбокси-3-тиенил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтиловый) эфир (36 мг, 0.063 ммоль) растворяли в 0.7 мл безводного DMF и в реакцию вводили TBUTU (36.5 мг, 0.114 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Затем в реакционной смеси растворяли DMAP (29 мг, 0.24 ммоль) и добавляли диэтиламин (26 мкл, 0.25 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в 15 мл воды и водную суспензию экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу последовательно отмывали 0.1 М раствором лимонной кислоты, водой и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения янтарного масла. Система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% метанола, 90%

воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; %B = 90% метанола, 10% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; начальное %B = 50; конечное %B = 100; градиент = 5 мин; длительность анализа = 6 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0 мм×50 мм, S10; время удерживания = 4.64 мин, MS m/z 625(MH⁺), 647(M+Na)⁺.



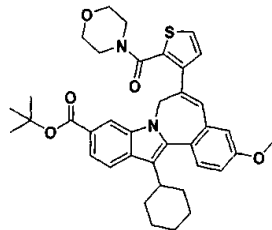
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[2-[(диэтиламино)карбонил]-3-тиенил]-3-метокси-.

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[2-[(диэтиламино)карбонил]-3-тиенил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (39 мг, 0.06 ммоль) растворяли в 1 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем удаляли в вакууме летучие компоненты. Продукт реакции многократно растворяли в бензоле и летучие компоненты удаляли в вакууме для облегчения удаления остаточного количества TFA. Масса продукта составила 39 мг в виде аморфного твердого вещества. Система Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0×50 мм, S10. время удерживания = 2.31 мин, MS m/z 569(MH⁺).



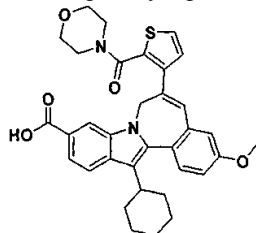
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[2-[(диэтиламино)карбонил]-3-тиенил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-. 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-6-[2-[(диэтиламино)карбонил]-3-тиенил]-3-метокси- (36.7 мг, 0.064 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и в реакционную смесь добавляли карбонилдиимидазол (19 мг, 0.117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1.5 ч, после чего охлаждали и добавляли диметилсульфамид (55 мг, 0.444 ммоль) с последующим DBU (13.3 мкл, 0.089 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при температуре от 65 до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между дихлорметаном и 1N водным раствором соляной кислоты. Водную фазу заново экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли и отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH₂PO₄. Дихлорметановую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли летучие соединения в вакууме для получения 47 мг коричневой пленки. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 мм×100 мм и измерения проводили с помощью SPD-10AV UV-Vis детектора при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 50% растворителя A/50% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Растворитель удаляли из фракции продукта в вакууме для получения 18.1 мг аморфного желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.53 (br.s, 3H) 0.96 (br.s, 3H) 1.04-1.44 (m, 4H) 1.51 (d, J=10.07 Гц, 1H) 1.78 (d, J=9.46 Гц, 2H) 1.88-2.13 (m, 4H) 2.40-2.52 (m, 1H) 2.80-2.97 (m, 3H) 3.05 (s, 6H) 3.57 (br.s, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.49 (d, J=14.65 Гц, 1H) 5.20 (d, J=14.04 Гц, 1H) 6.93 (d, J=2.75 Гц, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.02 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.11 (d, J=5.19 Гц, 1H) 7.38 (d, J=4.88 Гц, 1H) 7.41-7.52 (m, 2H) 7.86 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.01 (s, 1H) 9.18 (s, 1H); ЖХ-МС время удерживания 2.19 мин; 673 m/z (MH⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оборудованном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с использованием SPD-10AV UV-Vis детектора при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя A/0% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем A являлась смесь 5% ацетонитрил/95%

H₂O/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



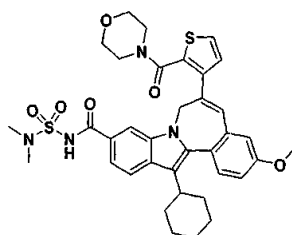
трет-Бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

В 2 драм склянке 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 6-(2-карбокси-3-тиенил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтил) эфир (33.7 мг, 0.059 ммоль) и О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий-тетрафторборат (34.2 мг, 0.106 ммоль) растворяли в DMF (0.7 мл) для получения прозрачного желтого раствора. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 20 мин. DMAP (28.9 мг, 0.237 ммоль) растворяли в реакционной смеси, затем добавляли морфолин (10 мкл, 0.121 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь вливали в 15 мл воды. Происходило образование бледно желтого осадка. Экстрагировали в дихлорметан. Раствор дихлорметана отмывали 0.1М водным раствором лимонной кислоты, повторно экстрагировали водный раствор с помощью дихлорметана. Объединенные дихлорметановые фазы отмывали 1× водой и высушивали над сульфатом натрия. Летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 45 мг указанного продукта в виде желтого масла. Оборудование Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %А = 10% метанола, 90% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; %В = 90% метанола, 10% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; начальное %В = 50; конечное %В = 100; градиент = 6 мин; длительность анализа = 6 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Phenomenex Luna, 3.0мм×50мм, S10; время удерживания = 4.38 мин, MS m/z 639(MH⁺).



13-Циклогексил-3-метокси-6-(2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота.

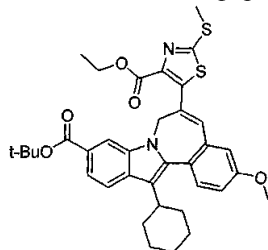
В 2 драм склянке трет-бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (37.7 мг, 0.059 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) и TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь переносили в грушевидную колбу емкостью 25 мл, используя бензол для ополаскивания. Летучие компоненты удаляли в вакууме. Растворяли продукт в бензоле и выпаривали на ротационном испарителе для содействия удалению следовых количеств TFA. Получали 41 мг указанного соединения в виде желто-коричневой пленки. Результаты анализа ЖХ-МС подтвердили продукт, который использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии. ЖХ-МС: оборудование Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %А = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %В = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %В = 0; конечное %В = 100; градиент = 3 мин; длительность анализа = 5 мин; скорость потока = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Xterra, 3.0 мм×50 мм, S7; время удерживания = 1.73 мин, MS m/z 583(MH⁺), 581(M-H)⁻.



13-циклогексил-N-(диметилсульфамоил)-3-метокси-6-(2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид.

В 2 драм склянке растворяли 13-циклогексил-3-метокси-6-(2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту (38 мг, 0.065 ммоль) в 1 мл безводного THF и добавляли CDI (19.03 мг, 0.117 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре примерно 1 ч. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли N,N-диметилсульфамид (44 мг, 0.357 ммоль), а затем DBU (13.8 мкл, 0.092 ммоль). Реакционную смесь накрывали и нагревали в атмосфере азота в течение ночи при 65°C. Анализ аликвоты методом ЖХ-МС показал завершение реакции. В реакционную смесь добавляли дополнительно диметилсульфамид (19 мг, 0.153 ммоль) и DBU (13.8 мкл, 0.092 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 69°C в течение 3.25 ч. Анализ реакционной смеси методом ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 1N водным раствором соляной кислоты. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли и отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, затем 0.1M раствором моносодийфосфата (NaH_2PO_4) и высушивали над сульфатом натрия. Летучие компоненты удаляли в вакууме для получения желтого масла/пленки. Указанное сырое соединение высушивали в вакууме в течение ночи при комнатной температуре. Масса сырого продукта составила 43 мг в виде желтого/коричневого твердого вещества. Растворяли в смеси ацетонитрила и DMF, и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ при следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 50; конечное %B = 100; градиент = 15 мин; длительность анализа = 25 мин; скорость потока = 52 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Sunfire, 19×100мм, S7. Время собирания продукта = от 9.72 мин до 10.49 мин. Летучие компоненты удаляли в вакууме из фракции продукта для получения 14.2 мг указанного соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.17-1.30 (m, 1H) 1.32-1.50 (m, 2H) 1.55 (d, J=11.29 Гц, 1H) 1.78 (d, J=10.99 Гц, 2H) 1.90-2.16 (m, 4H) 2.42-2.58 (m, 1H) 2.60-2.86 (m, 4H) 2.85-2.94 (m, 2H) 2.95 -3.04 (m, 2H) 3.06 (s, 6H) 3.10-3.30 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.56 (d, J=14.65 Гц, 1H) 5.09 (d, J=14.65 Гц, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.05 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.08 (d, J=4.88 Гц, 1H) 7.45 (d, J=4.88 Гц, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.55 Гц, 1H) 9.59 (s, 1H). ЖХ-МС: оборудование Shimadzu для аналитической ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 5% ацетонитрила, 95% воды, 10 ммоль ацетата аммония; %B = 95% ацетонитрила, 5% воды, 10 ммоль ацетата аммония; начальное %B = 0; конечное %B = 100; градиент = 3 мин; время выполнения = 4 мин; скорость течения = 5 мл/мин; длина волны = 220 нм; колонка = Waters Xterra, 3.0мм×50мм, S7. Время удерживания = 2.05 мин, MS m/z 689(MH^+), m/z 687 (M-H).

7Н-Индола[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-2-(метилтио)-5-тиазолил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.



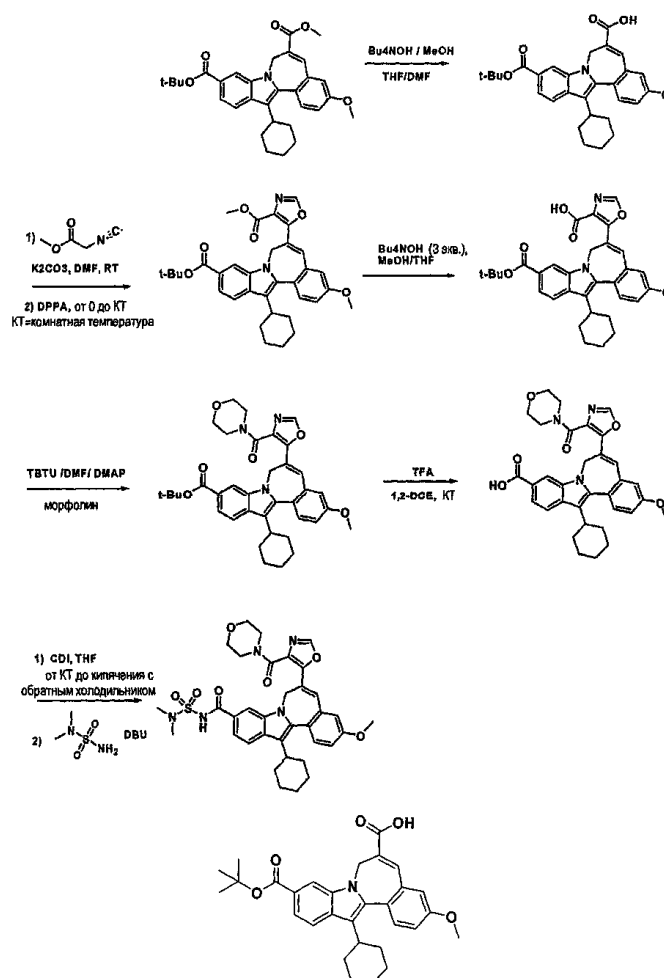
7Н-Индола[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир (203 мг, 0.277 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2.7 мл) в 2-5 мл сосуда конической формы для СВЧ с магнитной мешалкой. В реакцию добавляли этил 5-бром-2-(метилтио)тиазол-4-карбоксилат (171 мг, 0.606 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (14.9 мг, 0.021 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C в течение 17.5 ч. Анализ реакционной смеси методом ВЭЖХ показал всего лишь примерно 45% конверсии исходного материала. Дополнительный катализатор бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (5.7 мг) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 110°C в течение 23 ч. Летучие компоненты удаляли из реакционной смеси в вакууме и сырую реакционную смесь растворяли в 8 мл смеси DMF/ацетонитрил и очищали четырехкратным ведением 2 мл с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Образец очищали на системе Shimadzu для жидкостной хроматографии высокого давления, используя программное обеспечение Discovery VP, сопряженное с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в ацетонитриле и DMF, очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 40% растворителя A/60% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 15 мин при длительности анализа 30 мин, с помощью системы растворителей: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта = 26.6 мин. Летучие компоненты фракций продукта уда-

ляли в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в режиме умеренного нагревания.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.16-1.26 (m, 1H) 1.30 (t, $J=7.02$ Гц, 3H) 1.33-1.56 (m, 3H) 1.60 (s, 10H) 1.63-1.83 (m, 5H) 1.94 (br.s, 1H) 1.98-2.16 (m, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.28 (q, $J=7.02$ Гц, 2H) 4.53 (d, $J=14.95$ Гц, 1H) 5.52 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 6.98 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.03 (dd, $J=8.85, 2.75$ Гц, 1H) 7.49-7.54 (m, 2H) 7.65 (dd, $J=8.55, 1.53$ Гц, 1H) 7.81 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 8.13 (d, $J=1.22$ Гц, 1H).

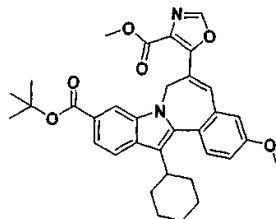
ЖХ-МС: время удерживания 3.08 мин; 645m/z (MH^+). ЖХ данные записывали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оборудованном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/ 0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время выдерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил /95% H_2O /10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрил /10 mM ацетат аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

Представленная ниже схема иллюстрирует способы, которые могут применяться для приготовления промежуточных продуктов и соединений.



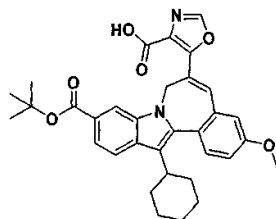
10-(трет-бутоксикарбонил)-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-карбоновая кислота. Растворили 10-(1,1-диметилэтил) 6-метил 13-циклогексил-3-(метилокси)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6.10-дикарбоксилат (5.53 г, 11.02 ммоль) в THF (70 мл) при нагревании, добавляли DMF (20 мл) для поддержания растворимости, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего добавляли 1.0M раствор гидроксида тетрабутиламмония в метаноле (33.1 мл, 33.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли 0.1N водный раствор соляной кислоты с последующим 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 . Фазы разделяли, последовательно отмывали органический слой 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 . Водный раствор повторно экстрагировали 1×этилацетатом. Фракции этилацетата объединяли и последовательно отмывали 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 и соевым раствором. Высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли в вакууме для получения ярко-желтого твердого вещества. Высушивали продукт в вакууме при комнатной температуре для получения 5.21 г (97%). ^1H

ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.12-1.28 (m, 2H) 1.28-1.45 (m, 2H) 1.46-1.60 (m, 2H) 1.63 (s, 9H) 1.66-1.96 (m, 4H) 1.96-2.16 (m, 3H) 2.76-2.84 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.18 (br.s., 1H) 5.66 (br.s., 1H) 7.00 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.10 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.65-7.71 (m, 1H) 7.82 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.22 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 1.47 мин; 486 m/z (MH⁺). ЖХ данные записывали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu LC-10AS, оборудованном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 2 мин, время выдерживания 1 мин, длительность анализа 3 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил / 95% H₂O / 10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрил / 10 mM ацетат аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



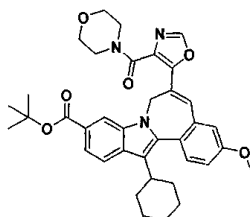
трет-бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(метоксикарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксилат. 10-(трет-бутоксикарбонил)-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-карбоновой кислоты (1.00 г, 2.051 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и в реакционную смесь добавляли карбонат калия (0.624 г, 4.51 ммоль) с последующим метил изоцианоацетатом (0.24 мл, 2.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре примерно в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Дифенилфосфорил азид (0.5 мл, 2.320 ммоль) медленно добавляли в реакционную смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 100 мл смеси бензол/этилацетат (1:1) и отмывали водой. Водный слой реэкстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и отмывали последовательно 0.1M водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным бикарбонатом натрия и затем соевым раствором и высушивали над сульфатом магния.

Фильтровали и удаляли летучие компоненты в вакууме. Хроматографировали на колонке, заполненной суспензией 43.4 г силикагеля в смеси 5% этилацетат/дихлорметан. Элюировали смесью 5% этилацетат/дихлорметан. Объединение чистых фракций продукта и удаление летучих компонентов в вакууме позволило получить 215 мг аморфного твердого вещества желтого цвета. Объединение менее чистых фракций позволило получить дополнительно 189 мг продукта с чистотой более 92%. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.11-1.29 (m, 2H) 1.30-1.48 (m, 3H) 1.57 (s, 2H) 1.61 (s, 10H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.86-1.98 (m, 1H) 1.99-2.13 (m, 4H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 4.47 (d, $J=12.82$ Гц, 1H) 5.84 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 7.02 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.07 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.65-7.71 (m, 1H) 7.82 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.16 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 2.75 мин; m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 0 мин, длительность анализа 3 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H₂O/10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



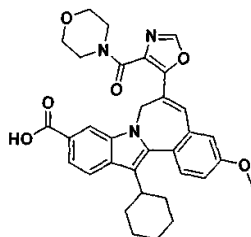
5-(10-(трет-бутоксикарбонил)-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота, трет-бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(метоксикарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксилат (205 мг, 0.360 ммоль) растворяли в THF (3.0 мл) и в реакционную смесь добавляли гидроксид тетрабутиламмония (1.1 мл, 1.100 ммоль) (1.0M раствор в метаноле). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли 0.1М водный раствор NaH_2PO_4 с последующим введением 0.1N водного раствора соляной кислоты. Продукт экстрагировали в этилацетате, и органическую фазу отмывали последовательно 0.1N водным раствором соляной кислоты, 0.1М водным раствором NaH_2PO_4 , соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Раствор продукта фильтровали, растворитель удаляли и продукт высушивали в вакууме для получения 191 мг желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.77-0.94 (m, 1H) 1.12-1.31 (m, 3H) 1.30-1.59 (m, 5H) 1.62 (s, 9H) 1.76 (d, $J=11.29$ Гц, 2H) 1.87-2.18 (m, 4H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.45 (d, $J=14.04$ Гц, 1H) 6.03 (d, $J=12.21$ Гц, 1H) 7.03 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.68 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.82 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.21 (d, $J=5.80$ Гц, 2H). ЖХ-МС время удерживания 1.86 мин; m/z 553 (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В к 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O 95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



трет-Бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

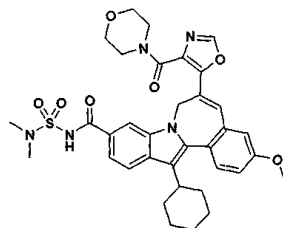
5-(10-(трет-Бутоксикарбонил)-13-циклогексил-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты (185мг, 0.334 ммоль) растворяли в DMF (3.2 мл), и добавляли О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетра-метилуроний тетрафторборат (193 мг, 0.600 ммоль). Накрытую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин и в реакционной смеси растворяли DMAP (163 мг, 1.334 ммоль), затем добавляли морфолин (0.058 мл, 0.667 ммоль). Реакционную смесь накрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вливали в 30 мл воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отмывали последовательно 0.1М водным раствором лимонной кислоты, 0.1М водным раствором NaH_2PO_4 , затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Образец фильтровали, летучие компоненты удаляли и образец высушивали в вакууме для получения 227 мг аморфного твердого оранжевого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.16-1.50 (m, 7H) 1.53-1.61 (m, 6H) 1.62 (s, 10H) 1.76 (d, $J=10.38$ Гц, 2H) 1.83-2.15 (m, 5H) 3.40-3.84 (m, 7H) 3.83 -3.95 (m, 5H) 4.40 (d, $J=11.60$ Гц, 1H) 5.64 (d, $J=12.21$ Гц, 1H) 6.97 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.05 (dd, $J=8.39, 2.59$ Гц, 1H) 7.50 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.65 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.77-7.86 (m, 2H) 7.97-8.04 (m, 1H) 8.10 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 2.64 мин m/z 624 (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Использовали следующие условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 2 мин, и длительность анализа 5 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10 mM ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота.

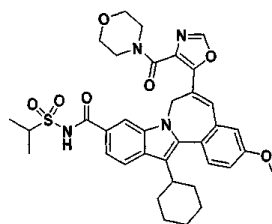
Трет-бутил 13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (203 мг, 0.325 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (3 мл) и добавляли TFA (3 мл, 38.9 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота при 25°C на 2 ч. Летучие

компоненты удаляли в вакууме и остаток растворяли в 80 мл этилацетата при нагревании. Раствор отмывали 1N водным раствором соляной кислоты (2×40мл), соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Полученный раствор фильтровали, летучие компоненты удаляли и образец высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 179 мг (97%) желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.74-1.03 (m, 4H) 1.06-1.31 (m, 6H) 1.32-1.50 (m, 3H) 1.56 (d, $J=9.16$ Гц, 2H) 1.77 (d, $J=8.85$ Гц, 2H) 1.86-2.18 (m, 5H) 2.83-2.91 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 3.64-3.89 (m, 4H) 3.88-3.93 (m, 4H) 3.95-4.08 (m, 1H) 4.43 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 5.64 (d, $J=14.95$ Гц, 1H) 6.99 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.07 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.48-7.56 (m, 2H) 7.85-7.94 (m, 2H) 8.15 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 1.65 мин; 568 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10 mM ацетат аммония, растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



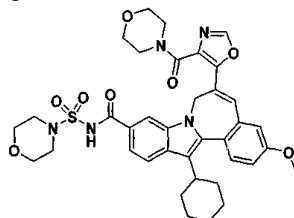
13-циклогексил-N-(диметилсульфамойл)-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида.

В 2 драм склянке 13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты (40 мг, 0.070 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и в реакционную смесь добавляли CDI (23.8 мг, 0.147 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем нагревали при 60°C в течение 1 ч, охлаждали и вводили N,N-диметилсульфамид (46.5 мг, 0.375 ммоль) с последующим введением DBU (0.014 мл, 0.092 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в течение ночи (16 ч) при 60°C. Реакционную смесь анализировали методом ВЭЖХ и дополнительно вводили N,N-диметилсульфамид (22.9 мг, 0.184 ммоль) и DBU (0.015 мл, 0.099 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между 1N водным раствором соляной кислоты и дихлорметаном. Органическую фазу последовательно отмывали 1N водным раствором соляной кислоты и 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме для получения 46 мг сырого продукта. Указанное соединение очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 12 мин при длительности анализа 20 мин. Система растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% H_2O , 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.05-1.28 (m, 1.2H) 1.29-1.62 (m, 3.7H) 1.64-1.84 (m, 4.0H) 1.84-2.20 (m, 4.6H) 2.47 (d, $J=14.04$ Гц, 0.1H) 2.78-2.88 (m, 1.1H) 3.04 (s, 5.9H) 3.10 (s, 0.9H) 3.35-3.89 (m, 9.0H) 3.91 (s, 3.0H) 4.09 (s, 0.4H) 4.18 (d, $J=1.83$ Гц, 0.9H) 4.41 (d, $J=15.56$ Гц, 0.9H) 4.55 (d, $J=16.48$ Гц, 0.1H) 5.59 (d, $J=14.95$ Гц, 0.9H) 6.62 (d, $J=14.34$ Гц, 0.1H) 6.97 (d, $J=2.44$ Гц, 1.0H) 7.07 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1.0H) 7.27-7.36 (m, 0.3H) 7.46-7.54 (m, 1.9H) 7.59 (d, $J=8.55$ Гц, 0.9H) 7.75 (d, $J=7.93$ Гц, 0.1H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, $J=8.54$ Гц, 0.9H) 8.15 (s, 0.1H) 8.28-8.35 (m, 0.2H) 8.44 (s, 0.9H) 8.94 (d, $J=9.16$ Гц, 0.1H) 9.43 (s, 0.9H) 9.88 (s, 0.1H) 12.11 (s, 0.1H). ЖХ-МС время удерживания 1.40 мин; 672 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 2 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 3 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10 mM ацетат аммония, растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



13-циклогексил-ил-(изопропилсульфонил)-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-гт.)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид.

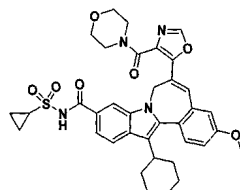
13-циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты (40.8 мг, 0.072 ммоль) растворяли в THF (1мл) и в реакционную смесь добавляли CDI (26 мг, 0.160 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, затем нагревали в масляной ванне при 60°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли пропан-2-сульфонамид (46 мг, 0.373 ммоль) с последующим DBU (0.022 мл, 0.144 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 65°C в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Органический слой последовательно отмывали 1N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 . Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме для получения 50 мг аморфного твердого желтого вещества. Указанное вещество очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 12 мин при длительности анализа 15 мин. Система растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Удаление растворителей и сушка в вакууме позволили получить 28.3 мг желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.15-1.28 (m, 1.2H) 1.29-1.60 (m, 10.9H) 1.59-1.85 (m, 6.7H) 1.86-2.15 (m, 4.7H) 2.78-2.87 (m, 1.0H) 3.37-3.50 (m, 1.4H) 3.51-3.89 (m, 7.3H) 3.91 (s, 3.3H) 4.02-4.12 (m, 1.5H) 4.15-4.26 (m, 0.9H) 4.42 (d, $J=13.73$ Гц, 0.9H) 4.54 (d, $J=15.26$ Гц, 0.1H) 5.54 (d, $J=14.65$ Гц, 0.9H) 6.57(d, $J=14.04$ Гц, 0.1H) 6.97 (d, $J=2.44$ Гц, 0.9H) 7.07 (dd., $J=8.55, 2.44$ Гц, 1.0H) 7.28 -7.35 (m, 0.3H) 7.48-7.54 (m, 2.0H) 7.62-7.67 (m, 1.0H) 7.75 (d, $J=7.93$ Гц, 0.1H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, $J=8.55$ Гц, 1.0H) 8.21 (s, 0.9H) 8.31 (s, 0.2H) 8.48 (s, 1.0H) 8.94 (d, $J=9.15$ Гц, 0.1H) 9.46 (s, 0.9H) 9.86 (s, 0.1H). ЖХ-МС время удерживания 1.26 мин; 671 m/z (МН $^+$). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 2 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 3 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10 mM ацетат аммония, растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



13-Циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-N-(4-морфолинилсульфонил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид.

13-Циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту (40.8 мг, 0.072 ммоль) растворяли в THF(1мл) и в реакционную смесь добавляли CDI (26 мг, 0.160 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, затем нагревали в масляной ванне при 60°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли пропан-2-сульфонамид (46 мг, 0.373 ммоль) с последующим DBU (0.022 мл, 0.144 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 65°C в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Органический слой отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 . Органический слой высушивали над сульфатом натрия и

растворитель удаляли в вакууме для получения 50 мг аморфного жесткого твердого вещества. Указанное вещество очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 12 мин при длительности анализа 15 мин. Система растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Удаление растворителей и сушка в вакууме позволили получить 28.3 мг желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 1.15-1.28 (m, 1.3H) 1.30-1.46 (m, 2.4H) 1.48-1.61 (m, J=16.48 Гц, 1.2H) 1.77 (d, J=9.77 Гц, 2.3H) 1.87-2.15 (m, 4.8H) 2.22-2.52 (m, 4.6H) 2.78-2.90 (m, 1.1H) 3.37-3.72 (m, 8.9H) 3.76 (s, 6.2H) 3.80-3.89 (m, 3.2H) 3.91 (s, 3.6H) 4.08 (s, 0.3H) 4.13-4.23 (m, 1.0H) 4.42 (d, J=13.73 Гц, 0.9H) 4.65 (d, J=14.95 Гц, 0.1H) 5.55 (d, J=14.04 Гц, 1.0H) 6.97 (d, J=2.44 Гц, 1.0H) 7.07 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1.0H) 7.27-7.33 (m, 0.2H) 7.38 (s, 0.1H) 7.46-7.55 (m, 2.0H) 7.60 (d, J=9.77 Гц, 1.0H) 7.78 (d, J=8.24 Гц, 0.1H) 7.83 (s, 1.0H) 7.87 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.07 (s, 0.1H) 8.10 (d, J=4.27 Гц, 0.1H) 8.31 (d, J=8.54 Гц, 0.1H) 8.42 (s, 0.9H) 8.94 (d, J=9.16 Гц, 0.1H) 9.55 (s, 0.9H) 9.60 (s, 0.1H). ЖХ-МС время удерживания 1.63 мин; 714 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/ 100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин. при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H₂O/10 mM ацетат аммония, растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

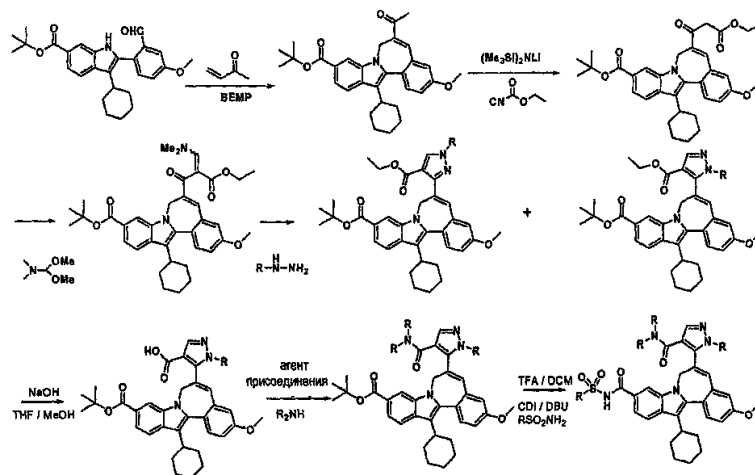


13-Циклогексил-N-(циклопропилсульфонил)-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)- 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксами́д.

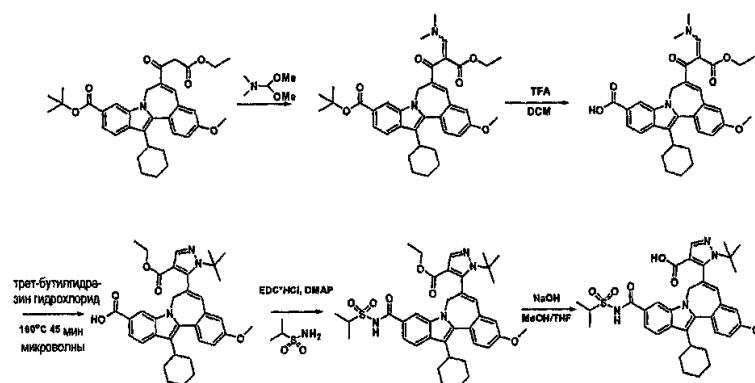
13-Циклогексил-3-метокси-6-(4-(4-морфолинилкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил)-7Н-индоло[2,1-а][2] бензазепин-10-карбоновую кислоту (40 мг, 0.070 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и в реакционную смесь добавляли CDI (26 мг, 0.160 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 50 мин, затем нагревали на масляной ванне при 65°C в течение 1 ч 10 мин. Реакционную смесь охлаждали и добавляли циклопропансульфонамид (48 мг, 0.396 ммоль), затем DBU (0.022 мл, 0.146 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 68°C в течение ночи (18 ч). Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Органический слой отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH₂PO₄. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме для получения 62 мг аморфного желтого твердого вещества. Указанное вещество очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин. Система растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Удаление растворителей и сушка в вакууме позволили получить 30.8 мг указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 0.99-1.28 (m, 4.0H) 1.29-1.45 (m, 3.9H) 1.47-1.68 (m, 7.9H) 1.75 (m, 2.3H) 1.84-2.17 (m, 4.5H) 2.77-2.88 (m, 1.0H) 3.14-3.23 (m, 1.2H) 3.33-3.89 (m, 8.6H) 3.91 (s, 3.3H) 4.09 (s, 0.5H) 4.17 (s, 0.9H) 4.42 (d, J=14.34 Гц, 0.9H) 5.54 (d, J=15.56 Гц, 0.9H) 6.60 (d, 0.1H) 6.97 (d, J=2.44 Гц, 1.0H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1.0H) 7.27-7.35 (m, 0.3H) 7.49 (s, 1.0H) 7.52 (d, J=8.85 Гц, 1.0H) 7.64 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1.0H) 7.75 (d, J=7.94 Гц, 0.2H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, J=8.55 Гц, 1.0H) 8.21 (s, 0.1H) 8.31-8.36 (m, 0.3H) 8.43 (d, J=1.53 Гц, 1.0H) 8.95 (d, J=9.16 Гц, 0.2H) 9.61 (s, 1.0H) 9.82 (s, 0.1H). ЖХ-МС время удерживания 1.59 мин; 669 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50 мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220нм. Условия

элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, продолжительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H₂O/10 мМ ацетат аммония, растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрил/10 мМ ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

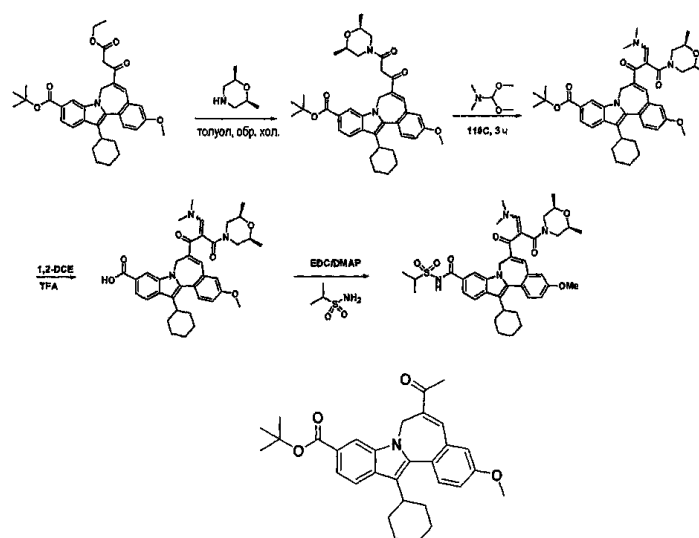
Представленная ниже схема иллюстрирует способы, которые могут применяться для приготовления промежуточных продуктов и соединений.



Дополнительные варианты в методике, которые могут применяться для синтеза промежуточных продуктов и соединений, показаны в следующей схеме.



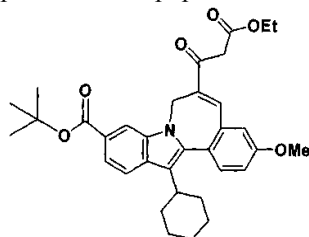
Дальнейшие варианты методики, которые могут применяться для синтеза дальнейших промежуточных продуктов и соединений, показаны в представленной ниже схеме.



трет-Бутил 6-ацетил-13-циклогексил-3-метокси-7Н-индола[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

К суспензии трет-бутил 3-циклогексил-2-(2-формил-4-метоксифенил)-1Н-индол-6-карбоксилата (2 г, 4.61 ммоль) в диоксане (9.2 мл) добавляли 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-ди- метилпергидро-

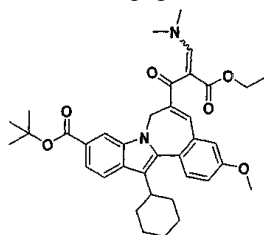
диазафосфорин (2.00 мл, 6.92 ммоль), затем бут-3-ен-2-она (0.756 мл, 9.23 ммоль) в 20 мл сосуд для СВЧ. Гетерогенную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 40 мин. Данную реакцию проводили еще два раза и последний раз с трет-бутил-3-циклогексил-2-(2-формил-4-метоксифенил)1Н-индол-6-карбоксилатом (2.51 г, 5.79 ммоль), растворенным в диоксане (11.5 мл), добавляли ВЕМР (2.5 мл, 8.64 ммоль) с последующим добавлением бут-3-ен-2-она (0.95 мл, 11.46 ммоль). Каждую часть реакции обрабатывали, в то время как следующий цикл выполнялся в микроволновой печи. Обработка заключалась в разделении реакционной смеси между этилацетатом и 1N водным раствором соляной кислоты в 250 мл сортировочной воронке. Водную фазу повторно экстрагировали один раз этилацетатом и органические фазы объединяли и отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, 0.1M раствором NaH_2PO_4 и соевым раствором. Раствор затем объединяли с предыдущим раствором в 1л колбе Эрленмейера, содержащей сульфат магния. Фильтровали и удаляли летучие компоненты, высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 10.67 г желто-оранжевой пены. Адсорбировали сырой продукт на 25 г силикагеля с помощью дихлорметана, летучие компоненты удаляли в вакууме. Хроматографировали на колонке, заполненной суспензией 299 г силикагеля в смеси 20% этилацетата в гексане, и элюировали 20% этилацетатом в гексане. Полученные хроматографией чистые фракции продукта объединяли и растворители удаляли в вакууме. Остаток растворяли в бензоле и удаляли в вакууме для облегчения удаления следовых количеств этилацетата. Указанное соединение в виде желтой пены/аморфного твердого вещества высушивали в вакууме в течение ночи при комнатной температуре для получения 6.83 г (71.7%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.12-1.29 (m, 1H) 1.30-1.61 (m, 4H) 1.64 (s, 10H) 1.67-2.00 (m, 4H) 1.98-2.19 (m, 3H) 2.43 (s, 3H) 2.75-2.87 (m, 1H) 3.85-4.01 (m, 4H) 5.86 (s, 1H) 7.00 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.35 (s, 1.8 H, бензол) 7.69 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.82 (d, J=8.24 Гц, 1H) 8.24 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 3.28 мин; m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 30% растворителя А/70% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворитель В, градиент времени 5 мин, время выдерживания 1 мин, длительность анализа 6 мин, при этом растворителем А являлась смесь 10% MeOH/90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота и растворителем В являлась смесь 10% H_2O /90% MeOH/0.1% трифторуксусная кислота. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-пропановая кислота, 13-циклогексил-10-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-3-метокси-бета-оксо-, этиловый эфир.

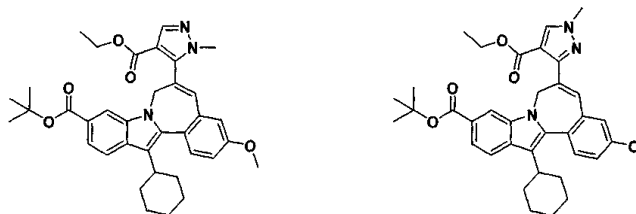
К раствору 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 6-ацетил-13-циклогексил-3-метокси-, 1,1-диметилэтилового эфира (2.50 г, 5.15 ммоль) в THF (15.0 мл) добавляли 1M раствор LHMDs (5.41 мл, 5.41 ммоль) в THF (15.0 мл) при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. К полученному раствору при -78°C добавляли этилцианоформиат (0.510 мл, 5.15 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и водный слой экстрагировали CHCl_3 (2×50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография концентрата на силикагеле (2:1 метилхлорид:гексан) позволила получить указанное соединение (1.75 г, 61%) в виде желтого масла. MS m/z 558 (MH^+). Предыдущие реакции, которые протекали аналогично вышеуказанной реакции, и в которых исходный материал 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 6-ацетил-13-циклогексил-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир все еще присутствовал, разделяли при следующих условиях. Эта методика описывает отделение трет-бутил 13-циклогексил-6-(3-этокси-3-оксoproпаноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилата (требуемый продукт) от исходного материала кетона, трет-бутил-6-ацетил-13-циклогексил-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилата. Предполагалось, что общая масса материалов составляет 2.6 г. 3.9 г смеси образца в виде оранжевого масла растворяли в дихлорметане и адсорбировали на 10 г силикагеля. Летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя. Образец, который был адсорбирован на силикагеле, наносили на колонку с 294 г силикагеля, который представлял собой суспензию в смеси 30% диэтилового эфира в гексане. Слой песка помещали на верхнюю часть адсорбированного образца для облегчения введения растворителя. Примерный размер заполнения колонки силикагелем был следующим: диаметр 75 мм×высота 175 мм. Продукт элюировали градиентом от 30% диэтилового эфира в гексане до 35% диэтилового эфира в гексане, до 40% диэтило-

вого эфира в гексане. Элюировали приблизительно 1 л смеси 30% Et₂O/гексан, затем 1 л смеси 35%Et₂O/гексан и в конце смесью 40% Et₂O/гексан. Объемы собранных фракций составили примерно от 125 до 150 мл. Продукты фракций объединяли и летучие компоненты удаляли и указанный кетозфир высушивали в вакууме для получения 1.63 г желто-оранжевого аморфного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.12 (t, J=7.02 Гц, 2.5H) 1.15-1.28 (m, 1.6H) 1.32 (q, J=7.12 Гц, 1.0H) 1.35-1.43 (m, 1.5H) 1.59 (s, 1.5H) 1.61-1.69 (m, 9.4H) 1.72-1.82 (m, 2.0H) 1.94 (s, 1.2H) 2.04 (s, 2.9H) 2.76-2.85 (m, 1.0H) 3.64-3.79 (m, 0.8H) 3.88 (s, 0.7H) 3.90 (s, 0.7H) 3.92 (s, 2.6H) 3.94-4.06 (m, 0.7H) 4.12 (q, J=7.22 Гц, 1.9H) 4.21-4.33 (m, 0.7H) 4.39 (q, J=7.12 Гц, 0.2H) 5.67 (s, 0.2H) 5.71-5.90 (m, 0.7H) 6.95-7.02 (m, 1.0H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 0.2H) 7.12 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 0.82H) 7.46-7.57 (m, 1.2H) 7.64 (s, 0.8H) 7.69 (d, J=8.55 Гц, 0.9H) 7.76-7.85 (m, 0.9H) 8.14 (s, 0.2H) 8.22 (s, 0.8H) 12.40 (s, 0.1H). ЖХ-МС время удерживания 2.78 мин; 556 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Waters Xterra 7μ C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% Н₂О/10 мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% Н₂О/95% ацетонитрил/0.1% 10 мМ ацетат аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



трет-Бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат.

трет-Бутил 13-циклогексил-6-(3-этокси-3-оксопропаноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (1.63 г, 2.92 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамид диметилацетале (7.0 мл, 52.7 ммоль) в 50 мл колбе с плоским дном. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в масляной ванне с обратным холодильником (110°C) в течение 2.75 ч. Реакционную смесь охлаждали в атмосфере азота и летучие компоненты испаряли в вакууме для получения оранжевой пены. ТСХ анализ (SiO₂ пластина, элюирование - 50% диэтиловый эфир в гексане) подтвердил завершение реакции. Этот материал высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 1.87 г енаминового промежуточного продукта в виде оранжевой янтарной пены, которую использовали без дальнейшей очистки для следующей стадии. ЖХ-МС промежуточного енамина: ЖХ-МС время удерживания 2.81 мин; 613 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10μ C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 2 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 3 мин, при этом растворителем А являлась смесь 10% MeOH/90% Н₂О/0.1% трифторуксусная кислота и растворителем В являлась смесь 10% Н₂О/90% MeOH/0.1% трифторуксусная кислота. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир и 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

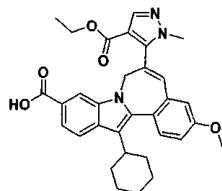
Промежуточный енамин, трет-бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (1.83 г, 2.99 ммоль) растворяли в чистом этаноле (10 мл). В течение нескольких минут растворения в этаноле реакционная смесь становилась гетерогенной с образованием желто-оранжевого осадка с тонкими частицами. В реакционную смесь добавляли метилгидразин (0.173 мл, 3.29 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу

азота с конденсатором. Реакционную смесь нагревали до 80°C, при этом смесь оставалась гетерогенной при 80°C. Дополнительно добавляли 5 мл чистого этанола и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин. Реакционная смесь все еще оставалась гетерогенной, затем добавляли 1,4-диоксан (5 мл), после чего реакционная смесь медленно становилась гомогенной. Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч, затем охлаждали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения оранжевой янтарной пены. Остаток растворяли в бензоле и затем летучие компоненты удаляли в вакууме и образец высушивали при комнатной температуре в течение ночи в вакууме для получения 1.79 г желтого аморфного твердого вещества/пены. ЖХ-МС анализ показал два возможных изомерных продукта. 102 мг сырого продукта очищали обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ. Образец очищали на системе жидкостной хроматографии высокого давления Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (4 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 25% растворителя А/75% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 10 мин при длительности анализа 20 мин с использованием системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Первым продуктом элюирования являлся 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир со временем удерживания 11.7 мин со следовыми количествами продукта 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир со временем удерживания 14.5 мин.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.13-1.27 (m, 1H) 1.30 (t, J=7.02 Гц, 3H) 1.34-1.55 (m, 3H) 1.58 (s, 9H) 1.61-1.84 (m, 3H) 1.85-2.00 (m, 1H) 1.99-2.18 (m, 3H) 2.86 (t, J=11.75 Гц, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.27 (d, J=4.27 Гц, 2H) 4.71 (s, 1H) 4.97 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.65 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.79-7.88 (m, 2H) 7.97 (s, 1H).

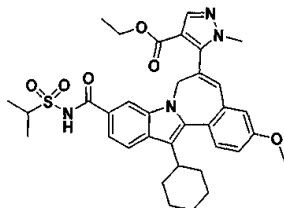
ЖХ-МС время удерживания 3.92 мин; 596 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 6 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% Н₂О/10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% Н₂О/95% ацетонитрила/10 mM ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.13-1.26 (m, 1H) 1.30 (t, J=7.17 Гц, 3H) 1.33-1.60 (m, 3H) 1.61 (s, 9H) 1.64-1.83 (m, 3H) 1.91 (s, 2H) 1.98-2.16 (m, 3H) 2.82-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.20-4.30 (m, 2H) 4.41 (d, J=14.04 Гц, 1H) 5.76 (d, J=14.04 Гц, 1H) 6.96-7.03 (m, 2H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.64 (dd, J=8.39, 1.37 Гц, 1H) 7.79 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.26 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 4.26 мин; 596 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 6 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% Н₂О/10 mM ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% Н₂О/95% ацетонитрила/10 mM ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления. Остаток образца (1.615 г) адсорбировали на 4 г силикагеля с помощью дихлорметана и хроматографировали колонке, заполненной суспензией 50 г силикагеля в смеси 2% этилацетата в дихлорметане и элюировали 2% этилацетатом в дихлорметане. Первым компонентом элюирования являлся побочный продукт, 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир, выделено 179 мг. Второй компонент, 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир был главным компонентом для элюирования и его получали в количестве 966 мг.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

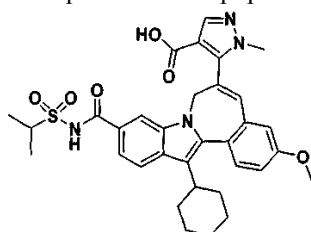
7Н-Индоло [2,1-а] [2] бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (53 мг, 0.089 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) в атмосфере азота. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 26.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток растворяли в бензоле, после чего полученный раствор выпаривали при пониженном давлении для удаления остаточного количества TFA. Этот процесс повторяли один раз. Это позволило получить указанное соединение в виде желтого твердого вещества (46.2 мг). ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.12 -1.26 (m, 1H) 1.31 (t, J=7.02 Гц, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51-1.89 (m, 3H) 1.87-2.23 (m, 4H) 2.87 (t, J=11.29 Гц, 1H) 3.29 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (br.s, 2H) 4.73 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.14 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.77 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.86-7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H) 8.36 (br.s, 2H). ЖХ-МС время удерживания 1.84 мин; 538 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 0 мин, длительность анализа 5 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% Н₂О/10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% Н₂О/95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло [2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-этиловый эфир.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси- (981 мг, 1.818 ммоль) растворяли в THF (18 мл). Карбонилдиимидазол (649 мг, 4.00 ммоль) добавляли в реакцию. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в атмосфере азота и вводили в реакцию пропан-2-сульфамид (1164 мг, 9.45 ммоль) с последующим DBU (0.548 мл, 3.64 ммоль). Затем реакционную смесь погружали в масляную ванну при 80°C в атмосфере азота и нагревали в течение ночи при 70-80°C. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и органический слой отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH₂PO₄ и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли летучие компоненты в вакууме для получения желтой пены, которую высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 1.170 г желтого аморфного твердого вещества. Анализ протонного спектра выявил присутствие в образце пропан-2-сульфонамида (1.41 ppm, d, 500 МГц, CDCl₃). Сырой образец растворяли в примерно 200 мл дихлорметана и отмывали 2×125 мл воды, затем последовательно 1N водным раствором соляной кислоты, 2×0.1M NaH₂PO₄, затем снова 1N водным раствором соляной кислоты. Раствор дихлорметана высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и летучие компоненты удаляли, после чего продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 1.046 г (89%) указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.80-0.90 (m, 1H) 1.20-1.27 (m, 4H) 1.30 (t, J=7.02 Гц, 4H) 1.32-1.43 (m, 3H) 1.46 (d, J=7.02 Гц, 6H) 1.53-1.64 (m, 3H) 1.79 (d, J=9.77 Гц, 3H) 1.85-2.13 (m, 5H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 1H) 4.24 (s, 2H) 4.71 (d, J=12.21 Гц, 1H) 4.99 (d, J=16.48 Гц, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.38 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.52 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.76 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.86-7.92 (m, 2H) 8.26 (br.s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 1.79 мин; 643 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость

потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H₂O/10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



1Н-Пирозол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.

1Н-Пирозол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир (1.044 г, 1.619 ммоль) растворяли в THF (11 мл) при нагревании. Затем добавляли DMF (5 мл) и смесь осторожно нагревали для обеспечения растворения.

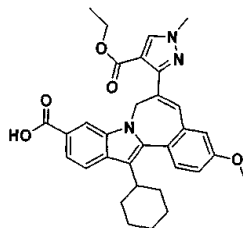
После чего смесь охлаждали до комнатной температуры и вводили тетрабутиламмония гидроксид (6.5 мл, 6.50 ммоль) (1.0М раствор в метаноле). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2.5 ч, и развитие реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Результаты показали преобладание метилового и этилового эфиров. Затем смесь перемешивали дополнительно в течение 3 ч, после чего вводили еще 2.0 мл (2 ммоль) тетрабутиламмония гидроксида (1.0М раствор в метаноле) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение еще 2 дней. Последовательные анализы показали 22% конверсии реакционной смеси в требуемый кислый продукт. Летучие компоненты (метанол, этанол, THF) удаляли из реакции в вакууме (30°C) с помощью роторного испарителя. В реакцию добавляли 200 мкл 10N водного раствора гидроксида натрия и 4 мл THF. Реакционную смесь перемешивали путем помещения в роторный испаритель, осторожно нагревали (25°C, 3 ч), затем добавляли примерно 6 мл THF и нагревали при 35°C в течение 3 ч и с помощью системы House vacuum удаляли летучие компоненты, образовавшиеся в результате гидролиза. Анализ реакции методом ЖХ-МС показал примерно 83% конверсии в кислый продукт. Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и последовательный анализ не показал дополнительной конверсии в продукт. Дополнительно 4.0 мл 1.0М тетрабутиламмония гидроксида в метаноле вводили в реакцию. Реакционную смесь помещали на роторный испаритель, и летучие компоненты удаляли в вакууме и нагревание продолжали при 40-45°C в течение примерно 6 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали путем добавления в реакцию 1N водного раствора соляной кислоты (100 мл) и затем смесь ополаскивали в 500 мл разделительной воронке с помощью этилацетата, доводя объем органической фазы примерно до 200 мл. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Органический слой отмывали 3× (~300 мл каждый) 1.0N водным раствором соляной кислоты, затем соевым раствором и высушивали над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 1.03 г желтой пленкообразующей пены. Образец высушивали в вакууме при комнатной температуре до 0.92 г (92%) указанного соединения. ЖХ-МС время удерживания 1.48 мин; 615 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H₂O/10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H₂O/95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

Другой способ приготовления указанного соединения описан ниже.

Растворяли 1Н-пирозол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир (1.044 г, 1.619 ммоль) в предварительно перемешанном растворе THF (20 мл), MeOH (20 мл) и гидроксида натрия (20 мл, 20.00 ммоль). Реакционная смесь была гомогенной, и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 26 ч, затем концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя при температуре ванны 20°C. Реакционную смесь вливали в 1N водный раствор соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной темпе-

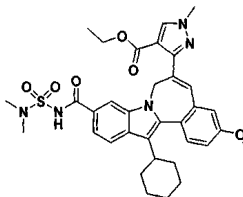
ратуре для получения 1.68 г оранжевого аморфного твердого вещества. Сырой продукт растворяли в хлороформе (примерно 50 мл) при нагревании и добавляли гексан до тех пор, пока некоторое количество материала не начинало осаждаться, но растворялось заново при завихрении (примерно 10-12 мл гексана). Смесь оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры и затем оставляли при комнатной температуре на несколько часов. Осадок из очень тонких частиц фильтровали с помощью воронки Бюхнера и высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 819 мг (45%) очищенного продукта в виде ярко желтого аморфного твердого вещества. Указанное соединение в количестве 4.6 мг растворяли в CDCl_3 (2 мл) при добавлении примерно 5 капель CD_3OD для облегчения растворения для сбора данных ^1H ЯМР. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d / CD_3OD) δ ppm 1.11-1.39 (m, 3H) 1.41 (d, $J=7.02$ Гц, 6H) 1.47-1.65 (m, 1H) 1.75 (d, $J=8.85$ Гц, 2H) 1.82-2.27 (m, 13H) 2.77-2.90 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.66 (s, 1H) 5.01 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.92 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.04 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.81 (d, $J=1.22$ Гц, 1H) 7.86 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.91 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.39 мин; 615 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O / 10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрила/ 10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-.

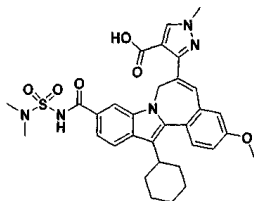
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси-, 1,1 -диметилэтиловый эфир (176 мг, 0.295 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (3 мл), помещали реакционную смесь в атмосферу азота и затем вводили трифторуксусную кислоту (3 мл, 38.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч 20 мин, затем удаляли летучие компоненты в вакууме. Продукт растворяли в смеси бензола и дихлорметана, затем удаляли летучие компоненты в вакууме. Повторяли растворение в бензоле и дихлорметане и удаляли летучие компоненты для облегчения удаления следовых количеств трифторуксусной кислоты. Указанное соединение высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 164 мг желтого аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.01-1.29 (m, 3H) 1.32 (t, $J=7.17$ Гц, 3H) 1.35-1.53 (m, 2H) 1.52-1.85 (m, 3H) 1.86-2.20 (m, 4H) 2.79-2.95 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.27 (q, $J=7.22$ Гц, 2H) 4.41 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 5.84 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 6.97-7.08 (m, 2H) 7.54 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.76 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.85 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.50 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 2.08 мин; 538 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 6 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 3-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир.

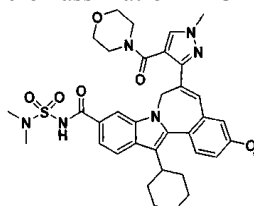
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-3-метокси- (60 мг, 0.111 ммоль) растворяли в THF (1.0 мл), затем в реакцию вводили карбонил-диимидазол (42 мг, 0.259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азо-

та в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали до 70°C в течение 1 ч, затем охлаждали и в реакцию добавляли N,N-диметилсульфамид (70 мг, 0.564 ммоль) с последующим DBU (0.034 мл, 0.222 ммоль). Реакционную смесь вновь помещали в атмосферу азота и нагревали при 70°C в течение 16.5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 и снова 1.0N водным раствором соляной кислоты, и в конце соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали, растворитель удаляли и продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 70 мг аморфного желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.76-0.95 (m, 2H) 1.12-1.26 (m, 5H) 1.32 (t, $J=7.17$ Гц, 3H) 1.38 (s, 2H) 1.51-1.61 (m, 4H) 1.67-1.81 (m, 3H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.01-2.11 (m, 3H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.06 (s, 6H) 3.91 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.26 (d, $J=7.02$ Гц, 2H) 4.42 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 5.75 (d, $J=14.04$ Гц, 1H) 6.99-7.05 (m, 2H) 7.38 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.52 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.85 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.89-7.96 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.36 (br.s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 2.34 мин; 644 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10мМ ацетатаммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



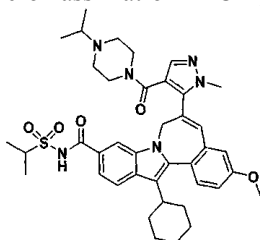
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 3-[[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.

1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 3-[[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир (66 мг, 0.102 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и в реакцию добавляли 1.0M раствор гидроксида тетрабутиламмония (0.41 мл, 0.410 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4 ч и затем анализировали методом ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме на роторном испарителе, затем в реакционную смесь добавляли 1 мл THF и реакционную смесь снова помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь помещали в водяную ванну при 40°C и перемешивали в течение ночи. Иногда в течение ночи нагревательный элемент на водяной ванне выходил из строя, и утром наблюдали комнатную температуру реакционной смеси. Анализ ЖХ-МС показывал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты, затем снова 1.0N водным раствором соляной кислоты и в конце соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Указанное соединение высушивали в вакууме для получения 63 мг аморфного желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.81-0.97 (m, 3H) 1.18-1.30 (m, 4H) 1.30-1.65 (m, 6H) 1.66-1.83 (m, 3H) 1.84-2.10 (m, 6H) 2.84-2.92 (m, 3H) 3.04 (s, 6H) 3.88 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.43 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 5.68 (d, $J=13.73$ Гц, 1H) 6.99 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.02 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.35 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.52 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.83 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.71 (s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 1.58 мин; 616 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрила/ 10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-3-ил]-

1Н-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 3-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-(57 мг, 0.092 ммоль) растворяли в DMF (1.0 мл) и в реакцию добавляли TBUTU (55.8 мг, 0.174 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем в реакцию добавляли DMAP (47 мг, 0.385 ммоль) с последующим морфолином (16 мкл, 0.184 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Указанное соединение высушивали в течение ночи в вакууме при комнатной температуре для получения 63 мг желтого аморфного твердого вещества. Указанное соединение далее очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu, используя программное обеспечение Discovery VP, сопряженное с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (общий объем 2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 60% растворителя А/40% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 12 мин при длительности анализа 25 мин с использованием системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Образец вводили двумя вливаниями по 1 мл. Длительность анализа второго проведения препаративной ВЭЖХ сократили до 15 мин на основании данных первого периода. Фракции продукта (время удерживания - 8.75 мин) объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Соединение высушивали при комнатной температуре в вакууме для получения 38 мг указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.23 (q, $J=12.21$ Гц, 1H) 1.30-1.56 (m, 3H) 1.77 (d, $J=10.38$ Гц, 2H) 1.90-2.14 (m, 4H) 2.54-2.81 (m, 4H) 2.82-2.95 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 2H) 3.07 (s, 6H) 3.09-3.39 (m, 5H) 3.90 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.45 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 5.45 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 6.95 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.04 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.46 (dd, $J=8.55, 1.53$ Гц, 1H) 7.52 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.89 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.94 (d, $J=1.22$ Гц, 1H) 9.13 (br.s, 1H). ЖХ-МС время удерживания 1.82 мин; 685 m/z (МН $^+$). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования были следующие: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин, длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрил/95% H_2O /10мМ ацетат аммония и растворителем В являлась смесь 5% H_2O /95% ацетонитрила/10 мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазин]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-

1Н-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-(0.92 г, 1.5 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) и добавляли HATU (1141 мг, 3.0 ммоль) с последующим диизопропилэтиламино (130 мкл, 7.5 ммоль). 1 мл раствора реакционной смеси, содержащий 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-/HATU/DIEA переносили в 16×100 мм колбу Wheaton, содержащую 1-изопропилпиперазин (36.9 мг, 0.288 ммоль). Реакционную смесь закрывали и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь переносили в 96-ячеечный планшет и реакционную колбу ополаскивали DMF (800 мкл) для доведения конечного объема до 1.800 мл. Реакционную смесь очищали обращено-фазовой ВЭЖХ при следующих условиях. Препаративную ВЭЖХ контролировали с помощью программного обеспечения Dionex Chromeleon 6.70 sp1 LC с использованием Varian ProStar насоса, обеспечивающего работу с бинарным градиентом, с головкой на 50 мл/мин, и обнаружения с помощью детектора Sedex 75 ELS для сбора фракций. Спектрометр Dionex UVD340U UV использовали для наблюдения УФ следов прохождения ВЭЖХ. Колонку Waters Sunfire C18 19×25мм 10u использовали для раз-

деления с помощью системы растворителей: А = вода и 20мМ ацетата аммония, В = ацетонитрил. Градиент: от 80%А и 20%В при времени удерживания 3 мин до 5%А и 95%В при времени удерживания 19 мин, и до 5%А и 95 %В при конечном времени удерживания 5 мин. Скорость потока для очистки составила 20 мл/мин. Требуемые фракции собирали и концентрировали до сухого состояния с помощью испарителя Zymark Turbo Var Evaporator. ЯМР анализ выполняли на интересующих пиках (аналитическое время удерживания 5.69 мин и 6.30 мин). Указанное соединение определяли как пик с аналитическим временем удерживания 6.30 мин с помощью ЯМР анализа (ротомеры). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.17 (s, 0.5H) 0.91 (t, $J=6.87$ Гц, 3.3H) 1.10 (t, $J=44.95$ Гц, 1.2H) 1.17-1.32 (m, 2.6H) 1.33-1.59 (m, 13.1H) 1.68-1.83 (m, 3.5H) 1.88-2.18 (m, 8.7H) 2.20-2.67 (m, 7.8H) 2.76-3.05 (m, 3.3H) 3.23 (d, $J=10.99$ Гц, 1.3H) 3.29-3.53 (m, 1.6H) 3.63-3.86 (m, 2.7H) 3.88-3.98 (m, 6.0H) 4.02-4.10 (m, 1.0H) 4.61 (d, $J=14.65$ Гц, 1.3H) 4.89 (d, $J=14.95$ Гц, 0.9H) 6.76-6.86 (m, 0.8H) 6.91-7.00 (m, 1.9H) 7.06 -7.13 (m, 1.3H) 7.51-7.57 (m, 1.4H) 7.57-7.66 (m, 1.6H) 7.66-7.75 (m, 1.9H) 7.89 (d, $J=8.55$ Гц, 1.5H). ЖХ-МС анализ с помощью MassLynx 4.0 SP4 LC-MS программного обеспечения, CTC-Leap HTS-PAL автосэмплера, Agilent 1100 бинарного насоса, Agilent 1100 фотодиодной матрицы УФ детектора, Polymer Lab 2100 ELS детектора (температура = 45°C, температура распыления 35°C) и Waters ZQ With ESCi масс-спектрометра. Анализ выполняли на колонке Phenomenex Gemini 4.6×150 мм C18 3μ с системой растворителей в качестве подвижной фазы А = вода и 20 мМ ацетата аммония, В = ацетонитрил, со скоростью потока 1.0 мл/мин и градиентом от начального 70%А и 30%В до конечного 5%А и 95%В, градиентом времени 11 мин и временем удерживания 2 мин при длительности анализа 13 мин.

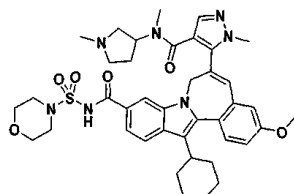
Время удерживания = 6.63 мин, $m/z = 725$ (MH^+).

Следующие соединения были синтезированы аналогично описанному выше способу для 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-3-ил]- и 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. Аналитические данные ЖХ-МС следующих образцов получали с помощью следующих колонок и условий.

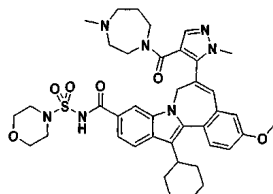
Способ 1. Градиент: 3 мин; скорость потока: 5 мл/мин; сомент остановки: срадиент времени + 1 мин; элюент А: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/95\%$ H_2O с 10 мМ NH_4OAc ; элюент В: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/5\%$ H_2O с 10 мМ NH_4OAc ; начальное %В= 30; конечное % В=100; колонка: Waters Xterra, 3×50 мм, S7.

Способ 2. Градиент: 3 мин; скорость потока: 5 мл/мин; момент остановки:

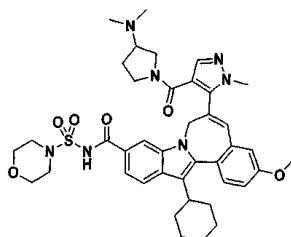
Градиент времени + 1 мин; элюент А= 10% метанола, 90% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; %В= 90% метанола, 10% воды, 0.1% трифторуксусной кислоты; начальное %В= 40; конечное % В=100; колонка: Phenomenex Luna 3.0мм×50мм S10.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[метил(1-метил-3-пирролидинил)амино]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 756 ($\text{M}+\text{H}$), время удерживания 2.30 мин.

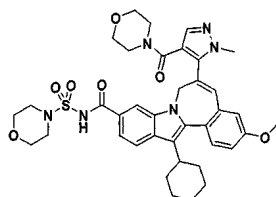


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[[гексагидро-4-метил-1Н-1,4-дизаепин-1-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: t/e 756 ($\text{M}+\text{H}$), время удерживания 2.10 мин.

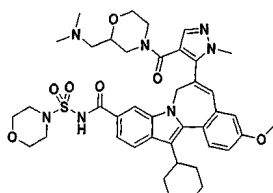


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пирро-

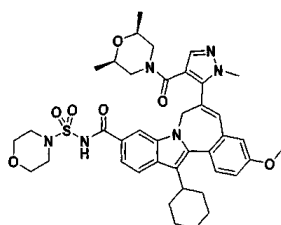
лидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: т/е 756 (M+H), время удерживания 2.40 мин.



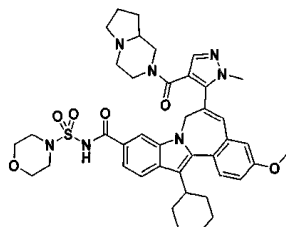
7H-Индоло [2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: т/е 729 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



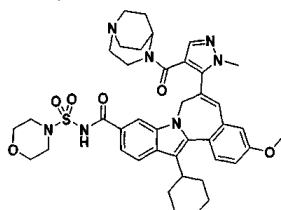
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2-[(диметиламино)метил]-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: т/е 787 (M+H), время удерживания 2.40 мин.



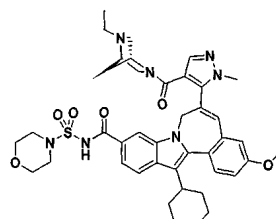
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 757 (M+H), время удерживания 2.80 мин.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1Н)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.40 мин.

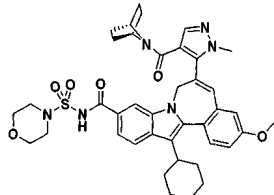


1H-Индоло [2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(1,4-дизабицикло[3.2.2]нон-4-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.10 мин.

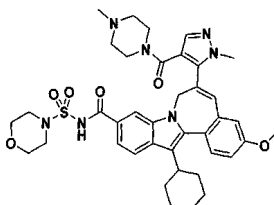


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[1R,4R)-5-этил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-.

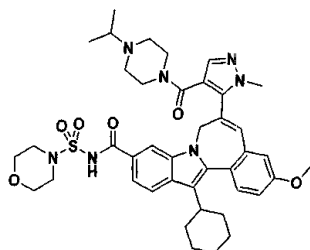
LCMS: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.30 мин.



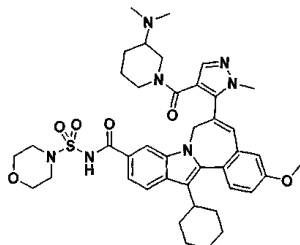
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 6-[4-(7-азабисцикло[2.2.1]гепт-7-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 739 (M+H), время удерживания 3.10 мин.



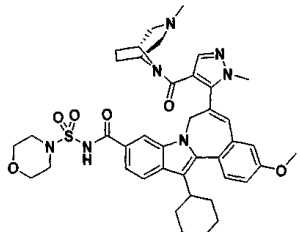
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 742 (M+H), время удерживания 2.30 мин.



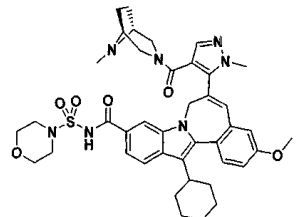
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 771 (M+H), время удерживания 2.40 мин.



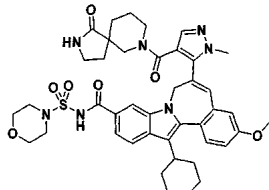
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 771 (M+H), время удерживания 2.20 мин.



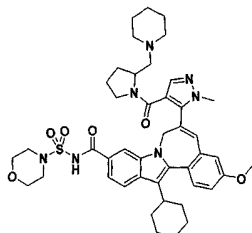
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[3-(1R,5S)-3-метил-3,8-дизабисцикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



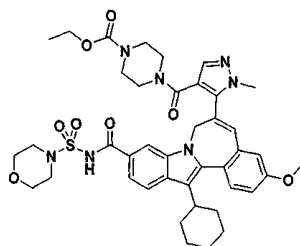
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[1R, 5S)-8-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



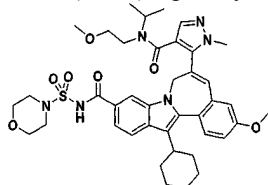
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(1-оксо-2,7-дизаспиро[4.5]дек-7-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 797 (M+H), время удерживания 2.40 мин.



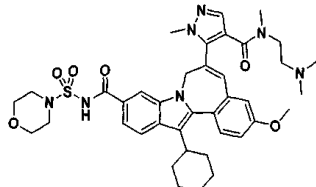
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[2-(1-пиперидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 811 (M+H), время удерживания 2.50 мин.



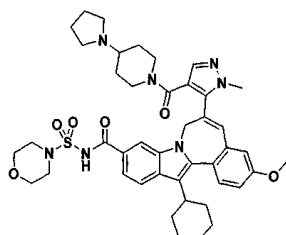
1-Пиперазинкарбоновая кислота, 4-[[5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[4-(морфолинилсульфонил)амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]карбонил]-, этиловый эфир. LCMS: m/e 800 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



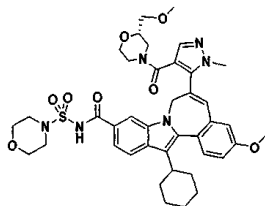
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2-(метоксиэтил)(1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 759 (M+H), время удерживания 2.80 мин.



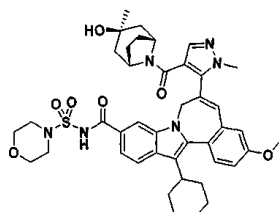
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 744 (M+H), время удерживания 2.20 мин.



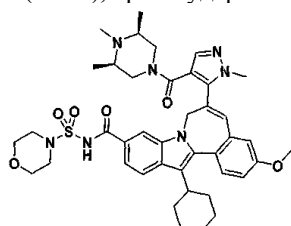
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(1-пирролидинил)-1-пиперидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 797 (M+H), время удерживания 2.30 мин.



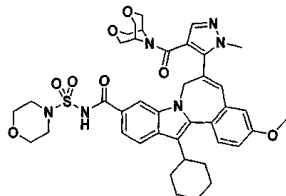
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метокси-метил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 773 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



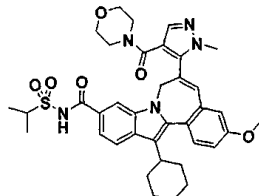
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(3-эндо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 784 (M+H), время удерживания 2.70 мин.



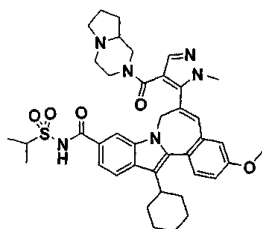
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3R, 5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 771 (M+H), время удерживания 2.30 мин.



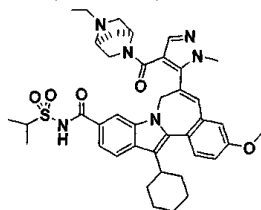
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-. LCMS: m/e 771 (M+H), время удерживания 2.60 мин.



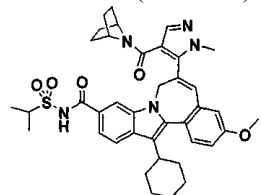
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 686 (M+H), время удерживания 3.49 мин (способ 2).



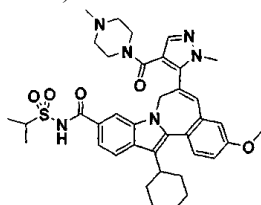
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 725 (M+H), время удерживания 2.99 мин (способ 2).



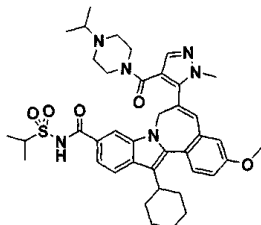
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 725 (M+H), время удерживания 3.11 мин (способ 2).



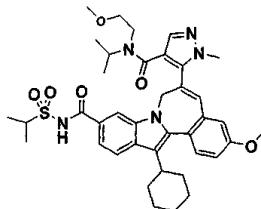
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 6-[4-(7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 696 (M+H), время удерживания 3.32 мин (способ 2).



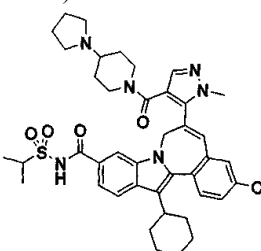
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 699 (M+H), время удерживания 3.05 мин (способ 2).



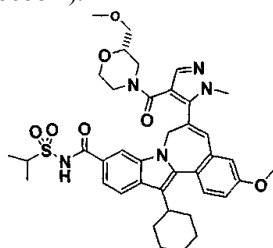
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазин]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 727 (M+H), время удерживания 3.19 мин (способ 2).



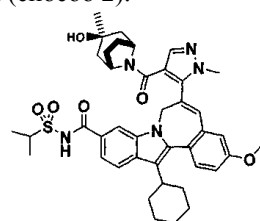
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2-метоксиэтил)(1-метилэтил)амин]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 716 (M+H), время удерживания 3.37 мин (способ 2).



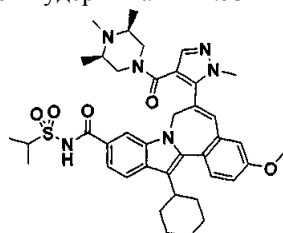
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-пирролидинил)-1-пиперидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 753 (M+H), время удерживания 3.22 мин (способ 2).



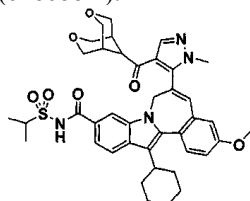
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 730 (M+H), время удерживания 3.51 мин (способ 2).



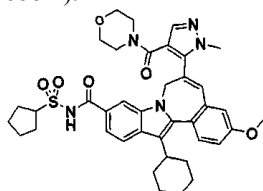
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(3-эндо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 740 (M+H), время удерживания 2.53 мин (способ 2).



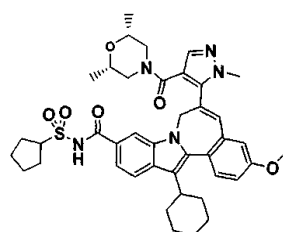
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 727 (M+H), время удерживания 2.26 мин (способ 2).



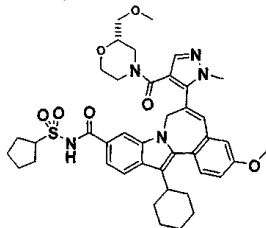
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-бицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. LCMS: m/e 727 (M+H), время удерживания 3.50 мин (способ 2).



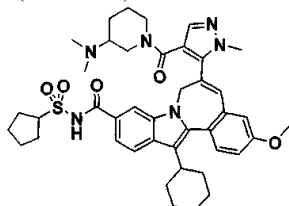
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 712 (M+H), время удерживания 2.65 мин (способ 1).



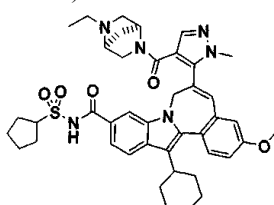
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 740 (M+H), время удерживания 2.84 мин (способ 1).



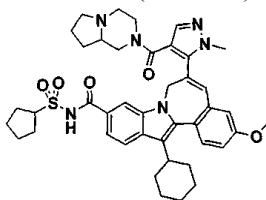
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[4-[[[(28)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 756 (M+H), время удерживания 2.79 мин (способ 1).



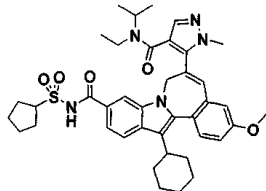
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 753 (M+H), время удерживания 2.41 мин (способ 1).



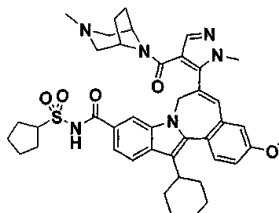
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[[(1S,4S)-5-этил-2,5-дизабикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 751 (M+H), время удерживания 2.51 мин (способ 1).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 751 (M+H), время удерживания 2.29 мин (способ 1).

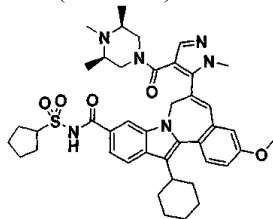


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[этил(1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 712 (M+H), время удерживания 2.45 мин (способ 1)

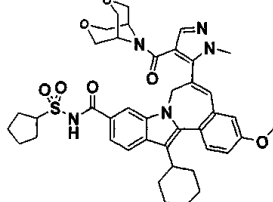


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-дизабикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. LCMS:

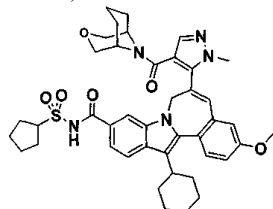
m/e 751 (M+H), время удерживания 2.36 мин (способ 1).



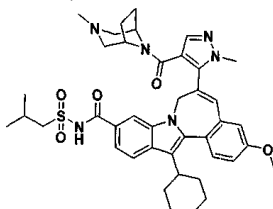
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3R, 5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил-. LCMS: m/e 753 (M+H), время удерживания 2.39 мин (способ 1).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-. LCMS: m/e 754 (M+H), время удерживания 2.87 мин (способ 1).

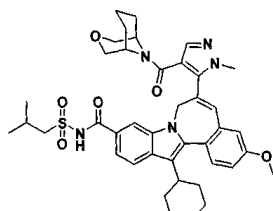


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 752 (M+H), время удерживания 2.92 мин (способ 1).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

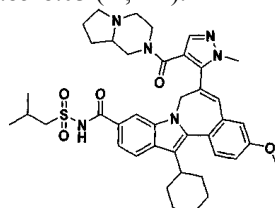
В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 2HCl (14.21 мг, 0.071 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA в качестве системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали для получения указанного соединения в виде коричневого твердого вещества (36.3 мг, 0.043 ммоль, 89% выход). MS m/z 739 (M⁺), время удерживания: 2.070 мин (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.12 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.18-2.19 (m, 14H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.81-3.28 (m, 7H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.63-3.83 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.61 (d, J=14.65 Гц, 1H) 4.90-4.94 (m, 1H) 7.07-7.19 (m, 3H) 7.54-7.60 (m, 2H) 7.81 (s, br, 2H) 7.93 (d, J=8.54 Гц, 1H).



7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан, HCl (11.67 мг, 0.071 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA в качестве системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде коричневатого твердого вещества (29.5 мг, 0.040 ммоль, 84% выход).

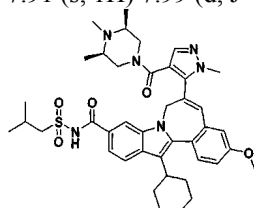
MS m/z 738(M-H⁺), Время удерживания: 1.928 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.04-2.40 (m, 23H) 2.72-3.05 (m, 3H) 3.41-4.02 (m, 12H) 4.61-4.69 (m, br, 1H) 4.99-5.08 (m, br, 1H) 7.09-7.25 (m, 3H) 7.55-7.66 (m, 2H) 7.66-7.73 (m, 1H) 7.85-8.03 (m, 2H).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пиразол-2(1Н)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили октагидропирроло[1,2-а]пирозин (9 мг, 0.071 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA в качестве системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали с помощью вакуумного концентратора SpeedVac. Соль TFA указанного соединения получали в виде коричневатого твердого вещества (35.5 мг, 0.042 ммоль, 88% выход).

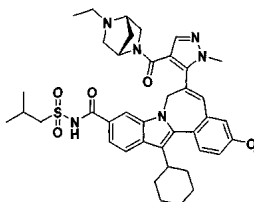
MS m/z 737 (M-H⁺), Время удерживания: 1.722 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.19-2.23 (m, 14H) 2.26-2.40 (m, 1H) 2.88-3.05 (m, 1H) 3.11-3.58 (m, 11H) 3.72 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.60-4.70 (m, br, 1H) 5.00-5.16 (m, br, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.16 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.54, 2.75 Гц, 1H) 7.58-7.64 (m, 2H) 7.76 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.99 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[[цис-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-1-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли цис-1,2,6-триметилпиперазин (9.15 мг, 0.071 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA в качестве системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Соль TFA указанного соединения получали в виде коричневатого твердого вещества (39.1 мг, 0.046 ммоль, 96% выход).

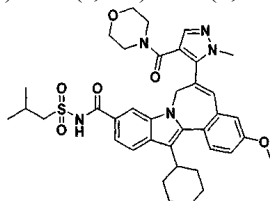
MS m/z 739 (M-H⁺), Время удерживания: 1.723 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=7.02 Гц, 6H) 1.21-1.65 (m, 10H) 1.77-2.22 (m, 6H) 2.28-2.40 (m, 1H) 2.54-3.05 (m, 8H) 3.51 (d, J=6.41 Гц, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.03-4.42 (m, br, 2H) 4.59-4.70 (m, br, 1H) 5.01-5.12 (m, br, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.16 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.21 (dd, J=8.85, 2.75 Гц, 1H) 7.59-7.66 (m, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.00 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-дизабикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-Н-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили (1S, 4S)-2-этил-2,5-дизабикло[2.2.1]гептан, 2TFA (25.3 мг, 0.071 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$ вивтемы растворителей. Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме. TFA указанного соединения получали в виде коричневого твердого вещества (35.30 мг, 0.041 ммоль, 87% выход).

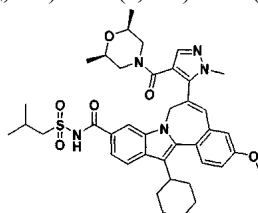
MS m/z 737(M-H⁻), Время удерживания: 1.850 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.21-2.22 (m, 15H) 2.25-2.39 (m, 1H) 2.89-3.02 (m, 1H) 3.05-3.80 (m, 12H) 3.95 (s, 3H) 4.09-4.48 (m, 1H) 4.57-4.70 (m, 1H) 4.99-5.12 (m, 1H) 6.97-7.08 (s, br, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.61 (d, J=8.85 Гц, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.97 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли морфолин (6.22 мг, 0.071 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$ системы растворителей.

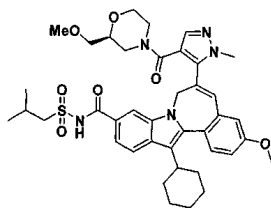
Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (28.4 мг, 0.041 ммоль, 85% выход). MS m/z 698(M-H⁻), Время удерживания: 1.618 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.21-1.36 (m, 1H) 1.40 - 1.64 (m, 3H) 1.75-1.87 (m, 2H) 1.94-2.25 (m, 4H) 2.27-2.41 (m, 1H) 2.70-3.12 (m, 9H) 3.49-3.55 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.69 (d, J=14.34 Гц, 1H) 5.10 (d, J=14.95 Гц, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.16 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.62 (d, J=8.54 Гц, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.99 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[цис-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-Н-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили цис-2,6-диметилморфолин (8.22 мг, 0.071 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$ системы растворителей.

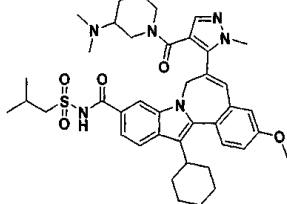
Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (29.6 мг, 0.041 ммоль, 85% выход). MS m/z 726(M-H⁻). Время удерживания: 1.753 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 0.50-2.56 (m, 23H) 2.68-3.06 (m, 2H) 3.21 - 3.63 (m, 7H) 3.83-4.02 (m, 6H) 4.67 (d, J=4.34 Гц, 1H) 5.04 (d, J=14.65 Гц, 1H) 7.11 - 7.25 (m, 3H) 7.56-7.69 (m, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.99 (d, J=8.24 Гц, 1H).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили (S)-2-(метоксиметил)морфолин, HCl (11.96 мг, 0.071 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (28.6 мг, 0.038 ммоль, 81% выход).

MS m/z 742(M-H⁺), Время удерживания: 1.598 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.22-1.65 (m, 4H) 1.75-2.24 (m, 6H) 2.28-2.42 (m, 1H) 2.88-3.63 (m, 15H) 3.81 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.61-4.72 (m, 1H) 5.02-5.14 (m, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.17 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.56-7.65 (m, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.96-8.03 (m, 1H).

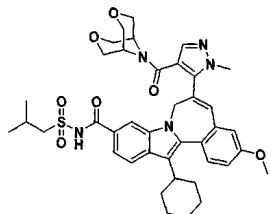


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили N,N-диметилпиперидин-3-амин, 2HCl (14.35 мг, 0.071 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме.

Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (36.3 мг, 0.042 ммоль, 89% выход).

MS m/z 739(M-H⁺), Время удерживания: 1.810 мин. (базовое) ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.22-1.64 (m, 6H) 1.75-2.24 (m, 8H) 2.29-2.39 (m, 1H) 2.46-3.13 (m, 11H) 3.51 (d, J=6.41 Гц, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.16 (s, br, 1H) 4.61-4.73 (m, br, 1H) 5.00-5.12 (m, br, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.16 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.60 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.64 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.01 (d, J=8.24 Гц, 1H).

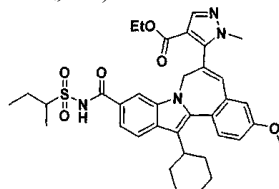


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-.

В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (30 мг, 0.048 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (22.91 мг, 0.071 ммоль) и DIPEA (0.042 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонан (9.21 мг, 0.071 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ЖХ-МС показал, что прореагировало только 40% SM. Затем вводили еще два эквивалента TBUTU

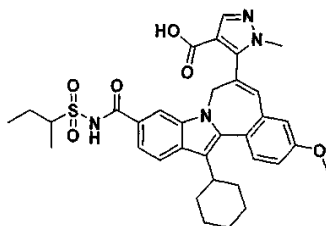
и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После чего анализ ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и испаряли в вакууме для получения указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (26.7 мг, 0.036 ммоль, 76% выход).

MS m/z 740($\text{M}-\text{H}^-$), Время удерживания: 1.887 мин. (базовое) ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16 (d, $J=6.71$ Гц, 6H) 1.21-1.64 (m, 4H) 1.71-3.15 (m, 10H) 3.43-3.88 (m, 13H) 3.96 (s, 3H) 4.63-4.72 (m, 1H) 5.01-5.11 (m, 1H) 7.13-7.18 (m, 2H) 7.22 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.61 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.64 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.98 (d, $J=8.55$ Гц, 1H).



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир.

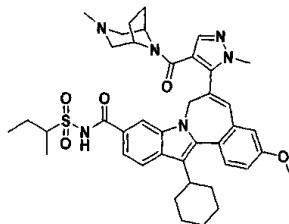
CDI (451 мг, 2.78 ммоль) добавляли в THF (10 мл) раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (750 мг, 1.39 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли бутан-2-сульфонамид (572 мг, 4.17 ммоль) и DBU (0.419 мл, 2.78 ммоль). Затем смесь нагревали при 60°C в течение ночи, после чего растворитель удаляли и остаток растворяли в EtOAc. Органический слой отмывали последовательно 1N раствором HCl (3×20 мл), соевым раствором (3×20 мл) и затем высушивали над Na_2SO_4 . Затем смесь фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали на системе Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, используя смесь ACN/вода и 0.1% TFA буфер с Xterra колонкой, 30 мм×100 мм, градиент 15 мин; начальная концентрация: 10%B; конечная концентрация: 100%B. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении для получения указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (450 мг, 49%). ESI-MS m/e 659 (MH^+).



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.

NaOH (1N, 5 мл) добавляли в раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этилового эфира (250 мг, 0.379 ммоль) в смеси (1:1) THF:MeOH (10 мл), и полученный раствор осаждали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем вводили HCl (1N, 5 мл) и полученную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и отмывали соевым раствором (3×20 мл) и затем высушивали над Na_2SO_4 . После чего смесь фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме для получения указанного продукта в виде желтого твердого вещества (235 мг, 98%). ESI-MS m/e 631 (MH^+).

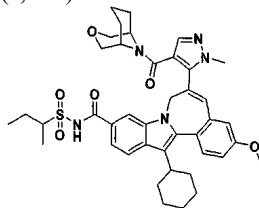
С помощью стандартных условий присоединения амидов, описанных для родственных примеров, были приготовлены следующие образцы.



7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

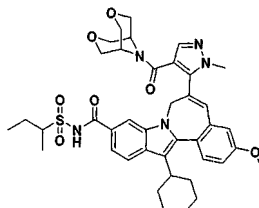
ESI-MS m/e 739 (MH^+). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.08 (t, $J=7.32$ Гц, 3H) 1.16-1.56 (m, 9H) 1.58-1.85 (m, 4H) 1.90-2.24 (m, 6H) 2.48-2.62 (m, 3H) 2.81-2.99 (m, 3H) 3.15-3.45 (m, 3H) 3.73-4.05 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.58-4.69 (m, 1H) 4.80-5.02 (m, 1H) 6.92-7.01 (m, 2H) 7.13 (dd, $J=8.70, 2.29$ Гц, 1H) 7.53-

7.82 (m, 4H) 7.92 (d, J=8.24 Гц, 1H) 10.14 (s, 1H).



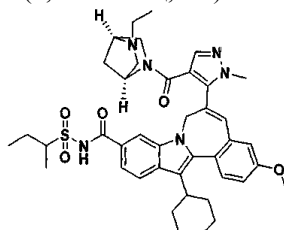
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 740 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.00-1.57 (m, 12H) 1.68-1.84 (m, 3H) 1.91-2.48 (m, 9H) 2.81-2.94 (m, 1H) 3.03-3.16 (m, 1H) 3.18-3.72 (m, 5H) 3.76-4.02 (m, 7H) 4.53-4.68 (m, 1H) 4.94 (d, J=15.87 Гц, 1H) 6.81-6.91 (m, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.13 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.54-7.62 (m, 1H) 7.62-7.85 (m, 3H) 7.87-7.96 (m, 1H).



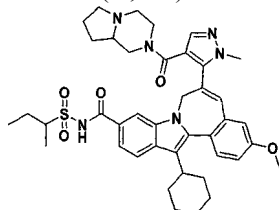
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 742 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.02-1.13 (m, 3H) 1.15-1.27 (m, 1H) 1.31-1.56 (m, 6H) 1.69-1.84 (m, 2H) 1.92-2.39 (m, 6H) 2.62-2.70 (m, 1H) 2.83-2.93 (m, 1H) 3.25 (s, 1H) 3.30-3.49 (m, 3H) 3.52-3.59 (m, 1H) 3.66-3.76 (m, 3H) 3.80-3.86 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.63 (d, J=15.26 Гц, 1H) 4.93 (d, J=15.56 Гц, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.95 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.59 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.63 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.72 (d, J=5.49 Гц, 2H) 7.94 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.08-10.26 (m, 1H).



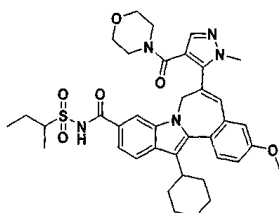
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 739 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.85-1.56 (m, 15H) 1.58-2.39 (m, 8H) 2.68-2.96 (m, 4H) 3.03-3.38 (m, 3H) 3.55 (d, J=5.19 Гц, 1H) 3.72-4.03 (m, 5H) 4.05-4.43 (m, 2H) 4.51-5.04 (m, 3H) 6.68-6.86 (m, 1H) 6.88-7.18 (m, 2H) 7.49-7.97 (m, 5H) 8.17-8.28 (m, 1H).



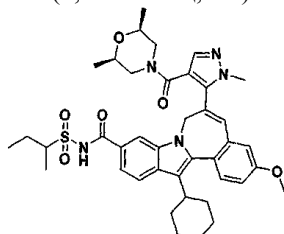
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 739 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.00-1.13 (m, 3H) 1.21-1.58 (m, 7H) 1.59-1.85 (m, 4H) 1.90-2.49 (m, 11H) 2.80-2.99 (m, 2H) 3.34-3.88 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 4.54-4.69 (m, 1H) 4.76-5.00 (m, 1H) 6.83-6.94 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.06-7.15 (m, 1H) 7.48-7.68 (m, J=35.71 Гц, 3H) 7.75 (s, 1H) 7.89 (s, 1H).



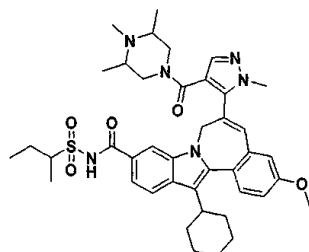
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 700 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.02-1.14 (m, 3H) 1.16-1.30 (m, 1H) 1.49 (dd, $J=20.91$, 6.87 Гц, 6H) 1.34-1.45 (m, 1H) 1.93-2.40 (m, 7H) 2.58-2.71 (m, 1H) 2.77-2.97 (m, 4H) 3.04-3.25 (m, 2H) 3.35-3.65 (m, 2H) 3.79-3.88 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.61 (d, $J=15.87$ Гц, 1H) 4.90 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.96 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.13 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.58 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.61 (d, $J=7.93$ Гц, 1H) 7.65-7.74 (m, 2H) 7.94 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 10.20-10.44 (m, 1H).



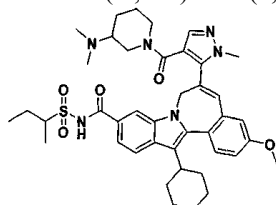
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 728 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.98 -1.13 (m, 3H) 1.14 -1.31 (m, 2H) 1.34 -1.59 (m, 6H) 1.70-1.86 (m, 3H) 1.88-2.32 (m, 12H) 2.81-2.98 (m, 1H) 2.95-3.14 (m, 1H) 3.13-3.34 (m, 2H) 3.36-3.67 (m, 1H) 3.83-3.93 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.61 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 4.91 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.13 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.51-7.81 (m, 4H) 7.92 (d, $J=7.32$ Гц, 1H) 10.33-10.59 (m, 1H).



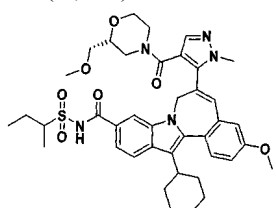
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(3,4,5-триметил-1-пиперазин)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-.

ESI-MS m/e 741 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.85-2.25 (m, 25H) 2.27-2.64 (m, 3H) 2.93 (s, 1H) 3.28-3.69 (m, 4H) 3.71-3.87 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.53-4.69 (m, 1H) 4.83-5.01 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.97 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.08-7.15 (m, 1H) 7.50-7.66 (m, 3H) 7.79 (d, $J=1.53$ Гц, 1H) 7.93 (d, 1H).



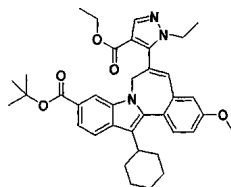
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 741 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.01-1.15 (m, 3H) 1.19 -1.61 (m, 7H) 1.64-2.28 (m, 15H) 2.41-2.76 (m, 5H) 2.82-2.96 (m, 1H) 3.35-3.83 (m, 3H) 3.78-3.91 (m, 3H) 3.90-3.98 (m, 3H) 4.19-4.40 (m, 1H) 4.54-4.71 (m, 1H) 4.78-4.98 (m, 1H) 6.84-6.96 (m, 1H) 6.95-7.01 (m, 1H) 7.07-7.15 (m, 1H) 7.50-7.58 (m, 1H) 7.59-7.87 (m, 3H) 7.90-7.99 (m, 1H) 10.02-10.36 (m, 1H).



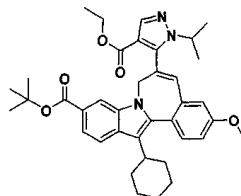
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-.

ESI-MS m/e 744 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.01-1.15 (m, 2H) 1.23 (d, $J=15.26$ Гц, 1H) 1.33-1.59 (m, 5H) 1.70-2.31 (m, 13H) 2.36-2.53 (m, 1H) 2.83-3.49 (m, 10H) 3.81-3.93 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.60 (d, $J=15.26$ Гц, 1H) 4.79-5.00 (m, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, $J=8.55$, 2.75 Гц, 1H) 7.50-7.81 (m, 4H) 7.86-7.99 (m, 1H) 10.29-10.54 (m, 1H).



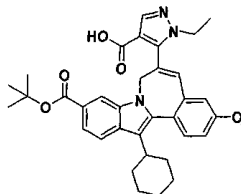
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-этил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

трет-Бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (370 мг, 0.604 ммоль) растворяли в этаноле (1.7 мл) и оксилатовую соль этил гидразина (100 мг, 0.664 мг) вводили в реакцию при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и отмывали водой. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальная %B = 30; конечная %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 40 мл/мин; колонка = Waters Sunfire 30×100мм S5. Это позволило получить указанное соединение (265 мг, 72%) в виде желтой пасты. MS m/z 610(MH⁺).



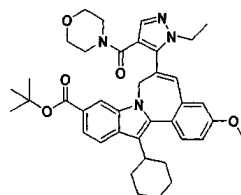
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

трет-Бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (180 мг, 0.294 ммоль) растворяли в растворе этанола (1 мл), триэтиламина (82 мкл, 0.588 ммоль) и хлористоводородной соли 2-пропилгидразина (36 мг, 0.323 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Полученное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 40 мл/мин; колонка = Waters Sunfire 30×100мм S5. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали в вакууме для получения указанного соединения (127 мг, 69%) в виде желтой пасты. MS m/z 624 (MH⁺).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 6-(4-карбокси-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтиловый) эфир.

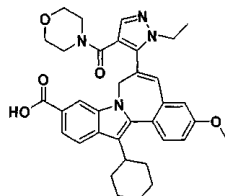
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-этил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (250 мг, 0.410 ммоль) растворяли в 12 мл смеси метанол/THF (1:1, v/v) и 1М водный раствор гидроксида натрия (6 мл, 6 ммоль) вводили в реакцию. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем разбавляли 1М водным раствором соляной кислоты и продукт экстрагировали хлороформом. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме для получения указанного соединения (251 мг, 100%), которое использовали в последующих стадиях без дальнейшей очистки. MS m/z 612 (MH⁺).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинил)-4-карбокси-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

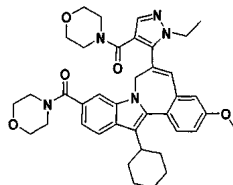
карбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

В раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 6-(4-карбокси-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтилового) эфира (120 мг, 0.206 ммоль) в THF (1 мл) при 60°C вводили карбонилдиимидазол (47 мг, 0.288 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли морфолин (36 мг, 0.412 ммоль) и DBU (33 мг, 0.268 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали дополнительно в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 1M водным раствором соляной кислоты и экстрагировали хлороформом. Экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме для обеспечения количественного выхода указанного соединения. MS m/z 651 (MH⁺).



7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

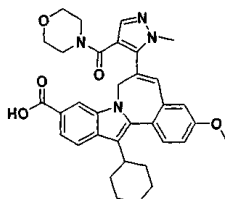
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (61 мг, 0.094 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего смесь концентрировали в вакууме. Остаточную трифторуксусную кислоту удаляли азеотропным методом бензолом и конечный продукт высушивали в вакууме для обеспечения указанного соединения (56 мг, 100%), которое использовали без дальнейшей очистки. MS m/z 595 (MH⁺).



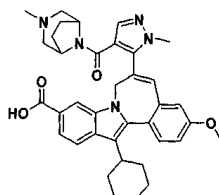
Морфолин, 4-[[13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-ил]карбонил]-.

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (60 мг, 0.092 ммоль) растворяли в THF (0.9 мл) и вводили карбонилдиимидазол (21 мг, 0.130 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры в атмосфере азота вводили морфолин (40 мг, 0.460 ммоль) и DBU (0.012 мл, 0.120 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч, затем оставляли перемешиваться до комнатной температуры в течение ночи. Полученную смесь фильтровали, и полученный фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 40 мл/мин; колонка = Waters Sunfire 30×100 мм S5. Это позволило получить указанное соединение (31 мг, 51 %) в виде желтой пасты. MS m/z 664 (MH⁺).

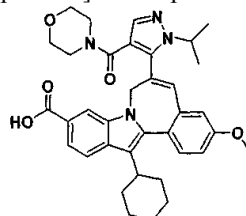
Следующие соединения были синтезированы аналогично способу, описанному выше для 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.



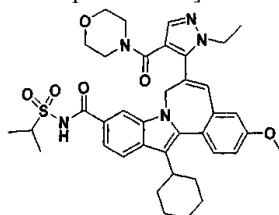
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 581 (MH⁺).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-. MS m/z 620 (MH^+).



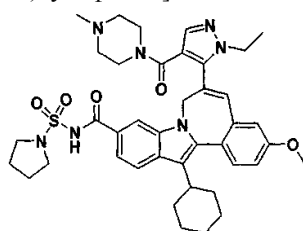
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-. MS m/z 609 (MH^+).



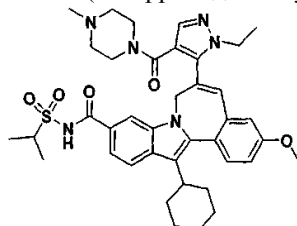
7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси- (56 мг, 0.094 ммоль) растворяли в THF (0.9 мл), и в реакцию вводили карбонилдиимидазол (21 мг, 0.129 ммоль) при 60°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем в реакцию вводили пропан-2-сульфонамид (57 мг, 0.246 ммоль) и DBU (15 мг, 0.120 ммоль), после чего смесь нагревали дополнительно в течение 1 ч и перемешивали до комнатной температуры в течение 18 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 40 мл/мин; колонка = Waters Sunfire 30×100 мм S5. Это позволило получить указанное соединение (40 мг, 61%) в виде желтой пасты. MS m/z 700 (MH^+).

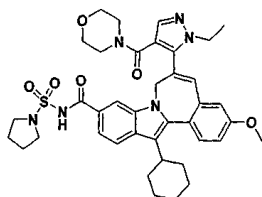
Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаида, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.



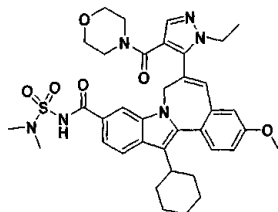
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-пирролидинилсульфонил)-. MS m/z 740 (MH^+).



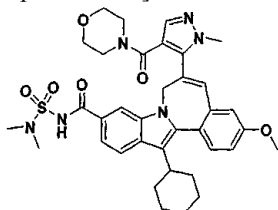
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. MS m/z 713 (MH^+).



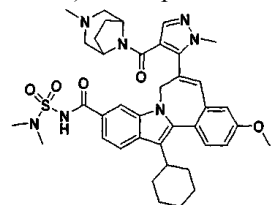
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(1-пирролидинилсульфонил)-. MS m/z 727 (MH⁺).



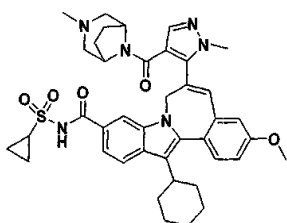
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-. MS m/z 701 (MH⁺).



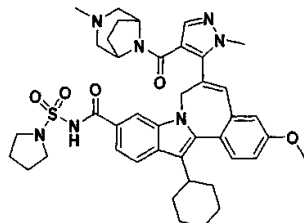
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 687 (MH⁺).



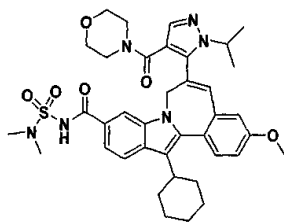
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 726 (MH⁺).



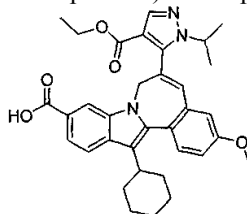
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопропилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 723 (MH⁺).



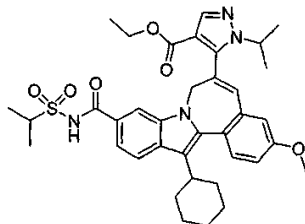
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-N-(1-пирролидинилсульфонил)-. MS m/z 752 (MH⁺).



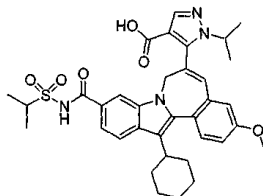
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 715 (MH⁺).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-. 7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (2.00 г, 3.21 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (6.41 мл), помещали реакционную смесь в атмосферу азота, затем вводили трифторуксусную кислоту (6.41 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме и растворяли продукт реакции в бензоле, после чего удаляли в вакууме для облегчения удаления следовых количеств TFA. Повторяли растворение в бензоле и удаление в вакууме. Образец высушивали при комнатной температуре в вакууме для получения указанного соединения (1.92 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.48 (br s, 3H) 1.12-1.65 (m, 9H) 1.72-2.19 (m, 7H) 2.87 (t, J=11.29 Гц, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.22 (m, 1H) 4.32 (br.s, 2H) 4.73 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.14 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.64 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.82 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.96 (s, 1H). LCMS 566 m/z (MH⁺).

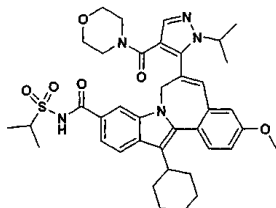


1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-, этиловый эфир. Растворяли 7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (1.00 г, 1.76 ммоль) в THF (5.87 мл). В реакцию вводили карбонилдиимидазол (857 мг, 5.28 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в атмосфере азота и в реакцию вводили пропан-2-сульфонамид (868 мг, 7.05 ммоль) с последующим добавлением DBU (0.797 мл, 5.28 ммоль). Реакционную смесь погружали в масляную ванну при 80°C в атмосфере азота и нагревали в течение ночи при 70-80°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и органический слой отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты (50 мл), 0.1M водным раствором NaH₂PO₄ (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения желтой пены, которую высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения 1.03 г (1.57 ммоль, 87%) указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.40 (br s, 3H) 1.12-1.70 (m, 15H) 1.72-2.18 (m, 7H) 2.84 (t, J=11.29 Гц, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.11 (m, 1H) 4.26 (m, 3H) 4.66 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.14 Гц, 1H) 7.08 (m, 2H) 7.52 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.67 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.80 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.89 (s, 1H). LCMS 671 m/z (MH⁺).



1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-.

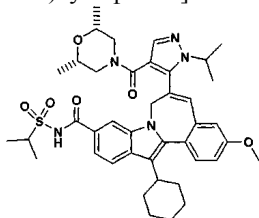
Растворяли 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-, этиловый эфир (1.20 г, 1.78 ммоль) в THF (15.0 мл) и в реакцию вводили метанол (15.0 мл) с последующим добавлением 1N водного раствора гидроксида натрия (15.0 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25.0 мл) и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты (2×20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (1.15 г, 100%). MS m/z 645 (M⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.46 (br s, 3H) 1.12-1.70 (m, 12H) 1.72-2.15 (m, 7H) 2.85 (t, J=11.29 Гц, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.26 (m, 1H) 4.62 (br.s, 1H) 4.99 (br.s, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.96 (d, J=2.14 Гц, 1H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.50 (m, 2H) 7.80 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 9.09 (br s, 1H).



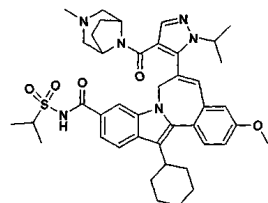
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

1Н-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)- (125 мг, 0.194 ммоль) растворяли в DMSO (1.94 мл), вводили TBTU (124 мг, 0.388 ммоль) и DIPEA (0.100 мг, 0.775 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили морфолин (68 мг, 0.775 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с использованием CH₃CN/H₂O/TFA системы растворителей. Фракции собирали и концентрировали в вакууме в течение ночи для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (82 мг, 0.114 ммоль, 59% выход). MS m/z 714 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1.20 (m, 1H) 1.32-1.65 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.63-3.24 (m, 7H) 3.50 (br m, 2H) 3.93 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.58 (m, 2H) 4.90 (m, br, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H) 7.71 (m, 2H) 7.93 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.15 (s, br, 1H).

Следующие соединения были синтезированы аналогично описанному выше способу для 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

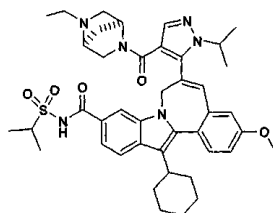


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2,6-диметил-4-морфолинилкарбонил)-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0.61-0.92 (m, 6H) 1.23 (m, 1H) 1.35 -1.70 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.88 (m, 1H) 3.12-3.70 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.09 (m, 1H) 4.58 (m, 2H) 4.91 (m, br, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.53-7.68 (m, 2H) 7.75 (m, 2H) 7.92 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: m/e 742 (M+H).

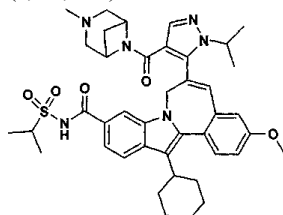


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0.02 (m, 2H) 0.82 (m, 2H) 1.20-1.82 (m, 16H) 1.91-2.18 (m, 6H) 2.39-2.70 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 2.96-3.59 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.62 (m, 2H) 4.85 (m, br, 1H) 6.92 (m, 2H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.53-7.69 (m, 3H) 7.86 (br s, 1H) 7.92 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.10 (s, br, 1H).

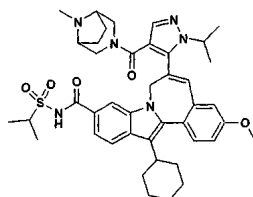
LCMS: m/e 753 (M+H).



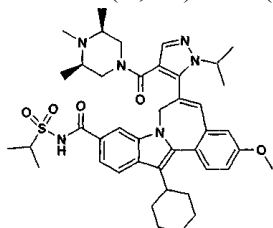
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 0.02 (m, 1H) 1.10-1.59 (m, 19H) 1.91-2.49 (m, 8H) 2.80-3.69 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 3.81-4.41 (s, 7H) 4.62 (m, 2H) 4.90 (m, br, 1H) 6.97 (m, 2H) 7.10 (m, 1H) 7.53-7.67 (m, 2H) 7.71-7.95 (m, 3H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS: m/e 753 (M+H).



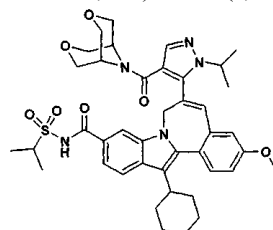
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1.17-1.85 (m, 15H) 1.90-2.18 (m, 9H) 2.59-2.99 (m, 6H) 3.35-4.10 (m, 8H) 4.66-5.00 (m, 3H) 6.92 (m, 2H) 7.12 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.50-7.69 (m, 3H) 7.75-8.01 (m, 2H) 10.00 (s, br, 1H). LCMS: m/e 739 (M+H).



7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 0.021 (m, 2H) 0.81 (m, 2H) 1.20-1.86 (m, 16H) 1.91-2.17 (m, 6H) 2.41-2.71 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 2.97-3.70 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.08 (m, 1H) 4.62 (m, 2H) 4.85 (m, br, 1H) 6.94 (m, 2H) 7.12 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.52-7.69 (m, 3H) 7.80-7.95 (m, 2H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: m/e 753 (M+H).

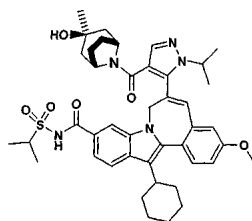


7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-(1-метилэтил)-4-[(3,4,5-триметил-1-пиперазинил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1.20-1.82 (m, 22H) 1.91-2.18 (m, 6H) 2.50 (br s, 3H) 2.90 (m, 1H) 3.35-3.69 (m, 7H) 3.92 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.61 (br m, 1H) 4.93 (br m, 1H) 6.80 (br s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.11 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.51-7.65 (m, 3H) 7.80 (br s, 1H) 7.90 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS: m/e 755 (M+H).

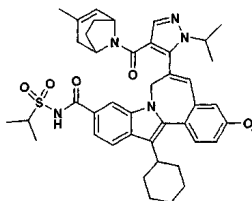


7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1.15-1.82 (m, 19H) 1.91-2.18 (m, 3H) 2.88 (m, 1H) 3.12-3.80 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.40 (m, 2H) 4.61 (br d, 1H) 4.92 (br d, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.91 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.13 (dd,

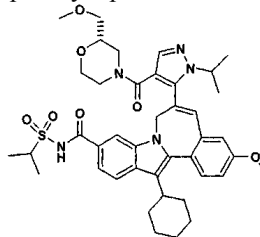
$J=8.55, 2.75$ Гц, 1 H) 7.59-7.65 (m, 2H) 7.77 (m, 2H) 7.93 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: m/e 756 (M+H).



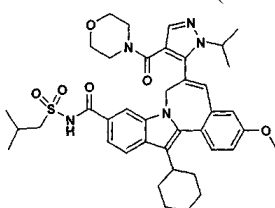
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(3-эндо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm -0.25 (m, 1H) 0.52 (m, 1H) 1.04 (s, 3H) 1.15-1.82 (m, 24H) 1.91-2.18 (m, 4H) 2.89 (m, 1H) 3.29 (m, 1H) 3.62 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.54-4.71 (m, 2H) 5.00 (br d, 1H) 6.82 (br s, 1H) 6.91 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.12 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.50-7.60 (m, 2H) 7.70 (m, 1H) 7.80-7.95 (m, 2H) 10.20 (s, br, 1H). ЖХ-МС: m/e 768 (M+H), время удерживания 2.75 мин (способ 1).



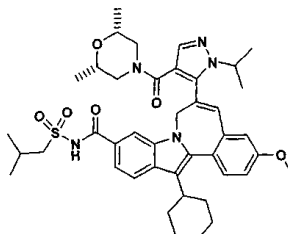
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. m/e 750 (M+H), время удерживания 2.89 мин (способ 1).



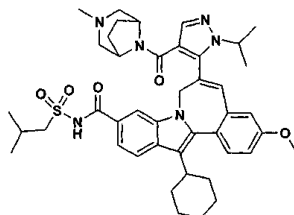
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1.21 (m, 1H) 1.32-1.70 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.72-3.47 (m, 8H) 3.88-4.17 (m, 10H) 4.61 (m, 1H) 4.95 (m, br, 1H) 6.80 (br d, 1H) 6.93 (br s, 1H) 7.12 (dd, $J=8.55, 2.75$ Гц, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H) 7.71-7.96 (m, 3H) 10.15 (s, br, 1H). ЖХ-МС: m/e 758 (M+H).



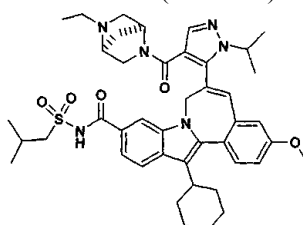
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 728 (M+H), время удерживания 3.59 мин (способ 2).



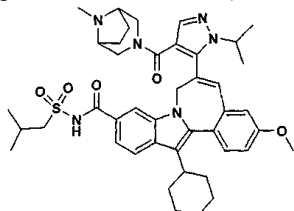
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 756 (M+H), время удерживания 3.71 мин (способ 2).



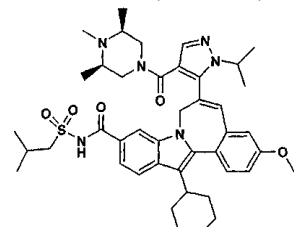
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 767 (M+H), время удерживания 3.35 мин (способ 2).



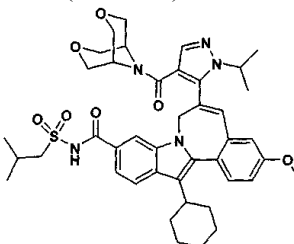
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S)-5-этил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 767 (M+H), время удерживания 3.31 мин (способ 2).



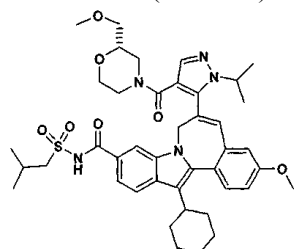
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(8-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 767 (M+H), время удерживания 3.38 мин (способ 2).



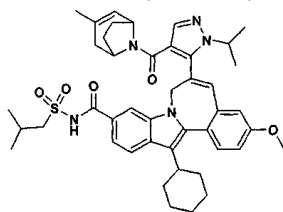
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-6-[1-(1-метилэтил)-4-[(3,4,5-триметил-1-пиперазинил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-. LCMS: m/e 769 (M+H), время удерживания 3.32 мин (способ 2).



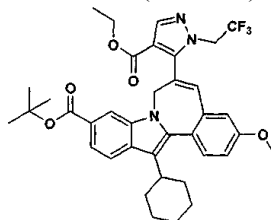
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(1-метилэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 770 (M+H), время удерживания 3.65 мин (способ 2).



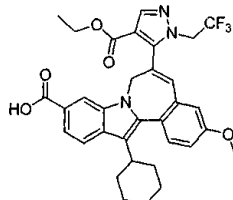
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-]. LCMS: m/e 772 (M+H), время удерживания 3.61 мин (способ 2).



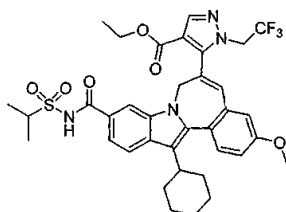
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-. LCMS: m/e 764 (M+H), время удерживания 3.69 мин (способ 2).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир. Трет-бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (1.20 г, 1.96 ммоль) растворяли в растворе этанола (6.53 мл), триэтиламина (0.396 г, 3.92 ммоль) и (2,2,2-трифторэтил)гидразина (0.246 г, 2.15 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: оборудование Shimadzu для препаративной ВЭЖХ с использованием программного обеспечения Discovery VP: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA; %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA; начальное %B = 30; конечное %B = 100; градиент = 12 мин; длительность анализа = 20 мин; скорость потока = 40 мл/мин; колонка = Waters Sunfire 30×100мм S5. Это позволило получить указанный продукт (1.09 г, 84%) в виде желтой пасты. MS m/z 664 (MH⁺).

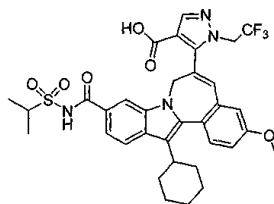


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-. Растворяли 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир (1.20 г, 1.81 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (3.62 мл), помещали в атмосферу азота, затем добавляли трифторуксусную кислоту (3.62 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме и растворяли продукт реакции в бензоле, после чего удаляли в вакууме для облегчения удаления следовых количеств TFA. Повторяли растворение в бензоле и удаление в вакууме. Высушивали образец при комнатной температуре в вакууме для получения указанного соединения (0.923 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 7H) 1.70-2.19 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.12-4.45 (m, 4H) 4.76 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.96 (d, J=2.14 Гц, 1H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.56 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.78 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.90 (m, 2H) 8.11 (s, 1H). ЖХ-МС 608 m/z (MH⁺).

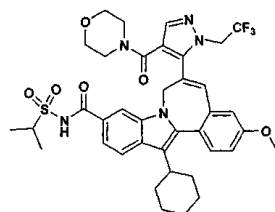


1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил), этиловый эфир. Растворяли 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-1-

(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (800 мг, 1.32 ммоль) в THF (4.39 мл). В реакцию вводили карбонилдиимидазол (640 мг, 3.95 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в атмосфере азота и добавляли пропан-2-сульфонамид (649 мг, 5.27 ммоль) с последующим DBU (0.595 мл, 3.95 ммоль). Реакционную смесь погружали в масляную ванну при 80°C в атмосфере азота и нагревали в течение ночи при 70-80°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и органический слой отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты (50 мл), 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 (50 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли летучие компоненты в вакууме для получения желтой пены, которую высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение ночи для получения указанного соединения (949 мг, 100%) в виде желтого аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 13H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.10-4.40 (m, 4H) 4.73 (br.s, 1H) 4.99 (br.s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.93 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.10 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.45 (br d, 1H) 7.52 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.88 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H). ЖХ-МС 713 m/z (MH^+).

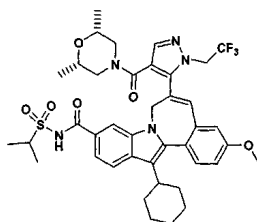


1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил). Растворяли 1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил), этиловый эфир (0.816 г, 1.15 ммоль) в THF (2.86 мл) и в реакцию добавляли метанол (2.86 мл) с последующим 1N водным раствором гидроксида натрия (2.29 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25.0 мл) и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты (2x20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (0.784 г, 100%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 10H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.27 (br m, 2H) 4.73 (br.s, 1H) 4.99 (br.s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.93 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.10 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.45 (br d, 1H) 7.52 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.88 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H). LCMS 685 m/z (MH^+).

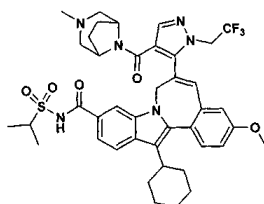


7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-. 1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил) (90 мг, 0.131 ммоль) растворяли в DMSO (1.31 мл) и добавляли TBUTU (84 мг, 0.263 ммоль) и DIPEA (68 мг, 0.526 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли морфолин (46 мг, 0.526 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ системы растворителей. Фракции собирали и концентрировали в вакууме в течение ночи для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (53 мг, 0.070 ммоль, 53% выход). MS m/z 754 (M-H^+); ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.22 (m, 1H) 1.33-1.57 (m, 9H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.59 (br m, 1H) 2.70-2.95 (m, 6H) 3.05-3.21 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.73 (br.d, 1H) 4.76 (br m, 2H) 4.86 (br.d, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.15 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.60 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.63 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.93 (d, $J=8.85$ Гц, 1H).

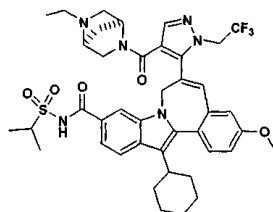
Следующие соединения были синтезированы аналогично способу, описанному выше для 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-.



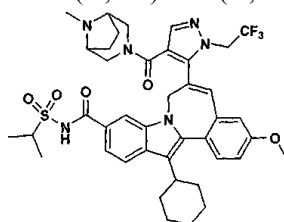
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.64-0.90 (m, 5H) 1.16-1.28 (m, 2H) 1.33-1.57 (m, 9H) 1.73-2.18 (m, 8H) 2.30 (br m, 1H) 2.87 (m, 2H) 3.05-3.29 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.58 (br.d, 1H) 4.72 (br m, 2H) 4.93 (br.d, 1H) 6.87-6.96 (m, 1H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.52-7.68 (m, 2H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 8.48 (br s, 1H). LCMS: m/e 782 (M+H).



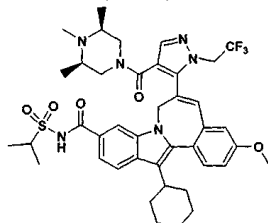
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.19 (br s, 1H) 0.80 (br s, 1H) 1.25-1.62 (m, 11H) 1.76-2.18 (m, 7H) 2.48 (br m, 1H) 2.62 (br s, 3H) 2.88 (m, 2H) 2.95-3.50 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.59 (br.d, 1H) 4.86 (br m, 3H) 6.93 (s, 1H) 7.05 (br s, 1H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.60 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.65 (d, J=8.24 Гц, 1H) 7.86 (br s, 1H) 7.96 (m, 2H) 10.0 (br s, 1H). LCMS: m/e 793 (M+H).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-дизабикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.10-1.59 (m, 14H) 1.70-2.18 (m, 7H) 2.38 (m, 1H) 2.80-3.85 (m, 8H) 3.95 (s, 3H) 4.03 (m, 1H) 4.58 (br.d, 1H) 4.98 (br.m, 3H) 6.87-6.96 (m, 1H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.52-7.68 (m, 2H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 8.48 (br s, 1H). LCMS: m/e 793 (M+H).

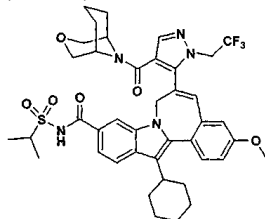


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(8-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.18 (br s, 1H) 0.81 (br s, 1H) 1.26-1.62 (m, 11H) 1.80 (m, 2H) 1.94-2.18 (m, 5H) 2.44 (br m, 1H) 2.62 (br s, 3H) 2.90 (m, 2H) 2.95-3.55 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.59 (br.d, 1H) 4.86 (br m, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.03 (br s, 1H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.58-7.65 (m, 1H) 7.86 (br s, 1H) 7.96 (m, 2H) 10.0 (br s, 1H). LCMS: m/e 793 (M+H).

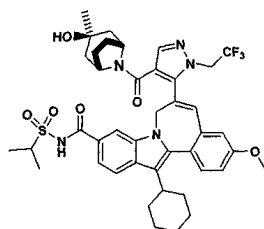


7H-индоло[2,1-а][2]бетазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-[(3R, 5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-.

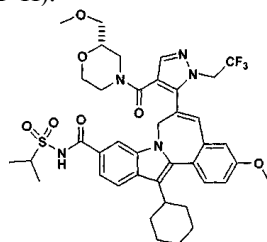
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.05-1.57 (m, 15H) 1.70-2.12 (m, 7H) 2.30-2.99 (m, 6H) 3.20-3.65 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.03 (m, 1H) 4.60 (br.d, 1H) 4.65-4.98 (br.m, 3H) 6.95 (m, 2H) 7.15 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.82 (br s, 1H) 7.93 (d, $J=8.85$ Гц, 1H). LCMS: m/e 795 (M+H).



7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-. ^1H ЯМР(500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.12-1.53 (m, 13H) 1.70-2.40 (m, 9H) 2.87 (m, 1H) 3.03-3.62 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.73 (br.d, 1H) 4.76 (br m, 2H) 4.86 (br. d, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.15 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.60 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.63 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.93 (d, $J=8.85$ Гц, 1H). LCMS: m/e 794 (M+H).



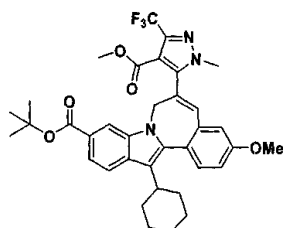
7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР(500 МГц, CDCl_3) δ ppm -0.25 (m, 1H) 0.52 (m, 1H) 1.06 (s, 3H) 1.15-1.82 (m, 18H) 1.91-2.18 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 3.32 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.56 (br d, 1H) 4.82 (m, 2H) 4.97 (br d, 1H) 6.82 (br s, 2H) 7.16 (dd, $J=8.55$, 2.75 Гц, 1H) 7.60 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.70 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.84-7.92 (m, 3H). LCMS: m/e 808 (M+H).



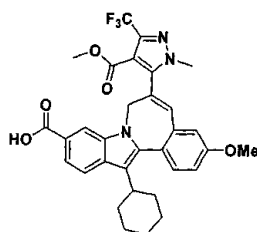
7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1.21 (m, 1H) 1.32-1.70 (m, 9H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.72-3.40 (m, 13H) 3.92 (m, 3H) 4.10 (m, 1H) 4.60 (m, 1H) 4.82 (m, br, 3H) 6.85-6.96 (m, 2H) 7.17 (dd, $J=8.55$, 2.75 Гц, 1H) 7.53-7.72 (m, 3H) 7.80-7.96 (m, 2H). LCMS: m/e 798 (M+H).



Метил 5-хлор-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. В раствор 5-хлор-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1.00 г, 4.38 ммоль) в бензоле (5.83 мл) и метаноле (2.92 мл) при комнатной температуре добавляли 2М триметилсилилдiazометан (8.75 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе для получения указанного соединения (1.06 г, 4.38 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z 243 (MH^+). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 3.82 (s, 3H) 3.89 (s, 3H).

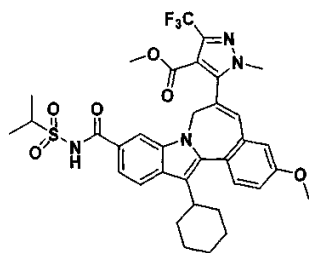


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметиловый эфир. В воронку микроволновой печи вводили 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилаэтиловый эфир (1.00 г, 1.37 ммоль), метил 5-хлор-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (497 мг, 2.05 ммоль) и бис(дибензилиденацетон) палладий (78 мг, 0.136 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 160°C в микроволновой печи в течение 3 ч. Затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (8 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 25% растворителя А/75% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 10 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Содержащие продукт фракции собирали и концентрировали для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (547 мг, 0.842 ммоль, 61% выход). MS m/z 650 (M⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.06-2.29 (m, 19H) 2.85 (m, 1H) 3.30 (s, br, 3H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.76 (m, br, 1H) 4.97 (m, br, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.56 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.82 (dd, J=8.24, 1.22 Гц, 1H) 7.91 (dd, J=8.24, 1.22 Гц, 1H) 7.98 (s, 1H).



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-.

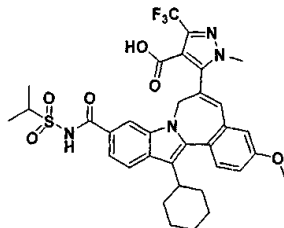
В раствор 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилаэтилового эфира (547 мг, 0.842 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие компоненты удаляли на роторном испарителе для получения указанного соединения в виде коричневатого густого масла в качестве сырого продукта (500 мг, 0.842 ммоль, 100% выход). MS m/z 594 (M⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.06-2.28 (m, 10H) 2.86 (m, 1H) 3.30 (s, br, 3H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.75 (m, br, 1H) 4.96 (m, br, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.81 (dd, J=8.24, 1.22 Гц, 1H) 7.91 (dd, J=8.24, 1.22 Гц, 1H) 7.97 (s, 1H).



1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-3-(трифторметил)-, метиловый эфир. В раствор 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]- (480 мг, 0.809 ммоль) в тетрагидрофуране (2.70 мл) добавляли карбонилдиимидазол (393 мг, 2.43 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение одного часа и затем охлаждали. При комнатной температуре добавляли пропан-2-сульфамид (398 мг, 3.23 ммоль) и DBU (0.366 мл, 2.43 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Полученную смесь затем разбавляли 1N раствором HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои объединяли и концентрировали на роторном испарителе для получения продукта в виде оранжевого цветного масла. Этот продукт затем очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN/H₂O/TFA системы растворителей.

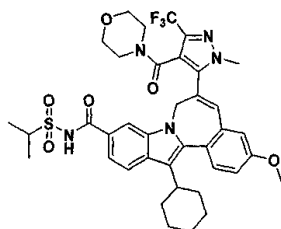
Гомогенные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Указанный продукт получали в виде желтого твердого вещества (492 мг, 0.704 ммоль, 87% выход). MS m/z 699 (M⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.86 (m, 1H) 3.34 (s, br, 3H) 3.67

(s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.19 (m, 1H) 4.70 (m, br, 1H) 4.97 (m, br, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.81 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.88 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.92 (d, J=8.55 Hz, 1H) 8.68 (s, 1H).



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-3-(трифторметил)-.

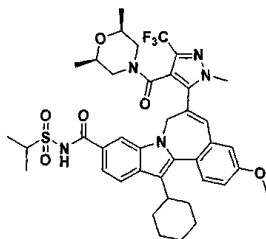
1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-3-(трифторметил)-, метиловый эфир (0.300 г, 0.429 ммоль) растворяли в THF (1.07 мл) и добавляли метанол (1.07 мл) с последующим 1N водным раствором гидроксида натрия (0.900 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом (50.0 мл) и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты (2×50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (282 мг, 0.412 ммоль, выход 96%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.86 (m, 1H) 3.34 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.19 (m, 1H) 4.70 (m, br, 1H) 4.99 (m, br, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.81 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.88 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.92 (d, J=8.55 Гц, 1H) 9.00 (s, 1H).



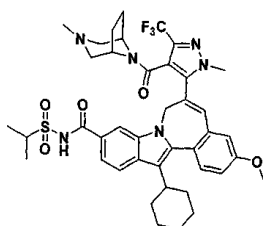
7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-.

В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-3-(трифторметил)- (75 мг, 0.11 ммоль) в DMSO (1.1 мл), добавляли TBVTU (70 мг, 0.22 ммоль) и DIPEA (0.057 мл, 0.4444 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли морфолин (38 мг, 0.44 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN/H₂O/TFA системы растворителей. Гомогенные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (67 мг, 0.089 ммоль, 81% выход). MS m/z 754 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.18-1.52 (m, 10H) 1.75-2.25 (m, 6H) 2.63-3.26 (m, 9H) 3.50 (s, br, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, br, 1H) 4.98 (m, br, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.80 (s, br, 1H) 7.93 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.30 (s, br, 1H).

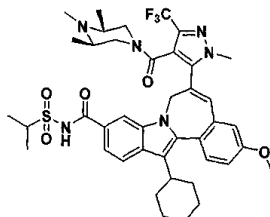
Следующие соединения были синтезированы аналогично описанному выше способу для 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-.



7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. MS m/z 782 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 0.71 (s, br, 3H), 0.75 (s, br, 3H) 1.18-1.52 (m, 10H) 1.75-2.21 (m, 9H) 2.35 (m, 1H) 2.83-3.21 (m, 3H) 3.50 (s, br, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, br, 1H) 5.02 (d, br, 1H) 6.81 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.80 (s, br, 1H) 7.93 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.50 (s, br, 1H).

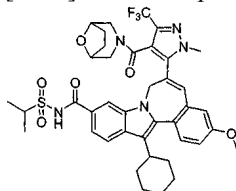


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 793 (M-H⁺). ¹H ЯМР(500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16-2.20 (m, 20H) 2.40-2.99 (m, 7H) 3.22-3.71 (m, 3H) 3.90-4.11 (m, 7H) 4.63 (m, br, 1H) 4.98 (m, br, 1H) 6.98 (m, 1H) 7.03 (m, 1H) 7.23 (m, 1H) 7.52-7.73 (m, 3H) 7.82 (s, br, 1H) 10.10 (s, br, 1H).



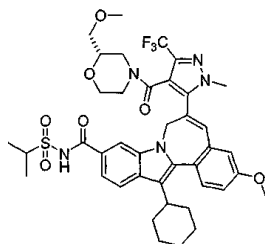
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-3-(трифторметил)-4-[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-. MS m/z 795 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.10-1.51 (m, 16H) 1.71-2.50 (m, 11H) 2.59-2.94 (m, 5H) 3.50 (s, br, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.63 (m, br, 2H) 4.95 (m, br, 1H) 6.93 (m, 2H) 7.13 (m, 1H) 7.49-7.65 (m, 2H) 7.82 (s, br, 1H) 7.93 (m, 1H) 10.10 (s, br, 1H).

7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-.



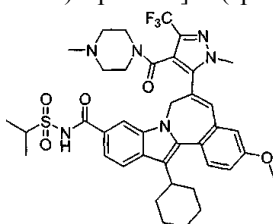
MS m/z 780 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0.70 (m, 1H) 1.21 -1.52 (m, 13H) 1.75-2.20 (m, 8H) 2.30 (m, 1H) 2.79-2.98 (m, 3H) 3.11 (m, 1H) 3.87 (m, 1H) 3.98 (s, br, 3H) 4.05 (s, 3H) 4.61 (d, br, 1H) 4.89 (m, br, 1H) 6.85-6.98 (m, 2H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.55-7.70 (m, 2H) 7.84-8.03 (m, 1H) 7.93 (d, J=8.55 Гц, 1H) 10.45 (s, br, 1H).

7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.



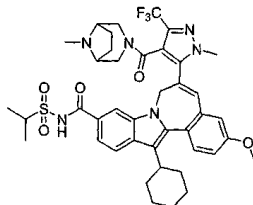
MS m/z 798 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1.11-1.61 (m, 10H) 1.75-2.52 (m, 10H) 2.81-3.60 (m, 9H) 3.95 (s, br, 3H) 4.03 (s, 3H) 3.95-4.03 (m, 1H) 4.65 (d, br, 1H) 5.01 (m, br, 1H) 6.85 (br s, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.50-7.71 (m, 2H) 7.79-7.93 (m, 2H) 10.40 (s, br, 1H).

7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-.



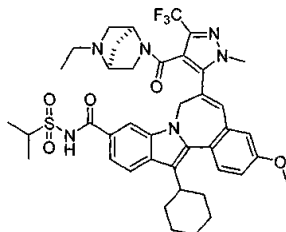
MS m/z 767 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1.13-1.58 (m, 10H) 1.75-2.12 (m, 6H) 2.20-2.97 (m, 5H) 3.19-3.79 (m, 7H) 3.95 (s, 3H) 3.99 (br s, 3H) 3.95-4.03 (m, 1H) 4.50 (m, br, 1H) 4.92 (m, br, 1H) 6.87-7.01 (m, 2H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.50 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.59-7.80 (m, 2H) 7.91 (br s, 1H) 10.50 (s, br, 1H).

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил) сульфонил]-6-[1-метил-4-[(8-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-.

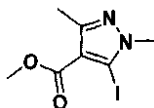


MS m/z 793 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0.37 (br m, 1H) 0.83 (br m, 1H) 1.14-1.70 (m, 11H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.35-2.70 (m, 4H) 2.86 (m, 2H) 3.20-3.79 (m, 4H) 3.90-4.11 (m, 7H) 4.63 (d, br, 1H) 4.94 (m, br, 1H) 6.95-7.10 (m, 2H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.53-7.70 (m, 3H) 7.81 (s, br, 1H) 10.10 (s, br, 1H).

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)карбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.



MS m/z 793 (M-H⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0.55 (br m, 1H) 1.14-1.70 (m, 13H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.52-3.70 (m, 9H) 3.89-4.11 (m, 7H) 4.69 (d, br, 1H) 5.00 (m, br, 1H) 6.95-7.15 (m, 3H) 7.50-7.81 (m, 4H) 10.20 (s, br, 1H).



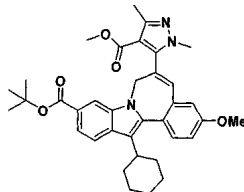
Метил 5-йодо-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В раствор метил 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилата (154 мг, 1 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C по каплям вводили 2М раствор BuLi (0.550 мл, 1.100 ммоль) в пентане. Затем реакционную смесь нагревали до -45°C и перемешивали в течение 1 ч. После чего охлаждали до -78°C и вводили раствор IODINE (279 мг, 1.100 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем осаждали насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои объединяли, отмывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали в вакууме.

Сырой продукт получали в виде коричневого густого масла. Материал затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN/H₂O/TFA системы растворителей.

Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме. Концентрат экстрагировали этилацетатом, и экстракты объединяли и высушивали над MgSO₄.

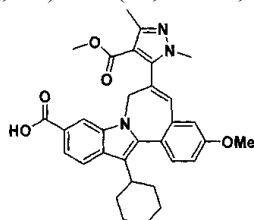
Суспензию затем фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении для получения указанного соединения в виде белого твердого вещества (137 мг, 0.460 ммоль, 46.0% выход). MS m/z 281 (M-H⁺), Время удерживания: 1.107 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 3.91 (s, 3H).



7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилста-

нил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир (50 мг, 0.068 ммоль), метил 5-йодо-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (38.2 мг, 0.136 ммоль) и бис(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид (4.79 мг, 6.82 мкмоль) вводили в стандартную микроволновую воронку. Сосуд затем герметизировали, дегазировали и промывали азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (2.0 мл) и полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 2 ч. Затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме для получения указанного соединения в виде оранжевого твердого вещества (9.1 мг, 0.015 ммоль, 21.26% выход). MS m/z 596 (MH⁺), Время удерживания: 2.893 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.06-2.28 (m, 19H) 2.47 (s, 3H) 2.77-2.93 (m, 1H) 3.19 (s, 3H) 3.53-3.83 (s, br, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.58-4.73 (m, br, 1H) 4.86-5.03 (m, br, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.92 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.52 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.65 (dd, J=8.24, 1.22 Гц, 1H) 7.80-7.85 (m, 2H).

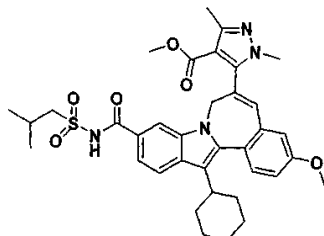


7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метилкарбонил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]-.

В раствор 7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтилового эфира (601 мг, 1.009 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) вводили TFA (5 мл, 64.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель и TFA выпаривали для получения коричневатого густого масла (650 мг, 1.144 ммоль, 113% выход). 10 мг этого сырого продукта очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA в качестве системы растворителей.

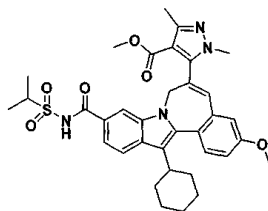
Гомогенные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (3.5 мг, 35% восстановление). MS m/z 540 (MH⁺), время удерживания: 1.925 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.15-1.59 (m, 4H) 1.68-2.24 (m, 6H) 2.41 (s, 3H) 2.84-2.97 (m, 1H) 3.11-3.50 (m, br, 6H) 3.90 (s, 3H) 4.55-4.69 (m, br, 1H) 4.94-5.06 (m, br, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.07 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.14 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.57 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.67 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.87 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.89 (s, 1H).

Примечание: оставшийся сырой продукт использовали в последующих стадиях без дальнейшей очистки.



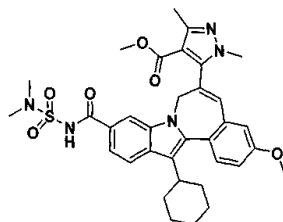
1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир.

В раствор 7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]- (225 мг, 0.417 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли CDI (101 мг, 0.625 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение одного часа и затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. После чего добавляли 2-метилпропан-1-сульфонамид (172 мг, 1.251 ммоль) и DBU (0.126 мл, 0.834 ммоль), и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои объединяли, отмывали 1N раствором HCl, соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и затем фильтровали. Выпаривание фильтрата позволило получить продукт в виде оранжевого масла. Этот материал затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для обеспечения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (46.6 мг, 0.067 ммоль, 16.12% выход). MS m/z 659 (MH⁺), Время удерживания: 2.197 мин. (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.14 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.19-1.60 (m, 4H) 1.70-2.15 (m, 6H) 2.34-2.43 (m, 1H) 2.49 (s, 3H) 2.80-2.92 (m, 1H) 3.12-3.75 (m, 8H) 3.91 (s, 3H) 4.63-4.74 (m, br, 1H) 4.85-4.99 (m, br, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.39 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.53 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.75 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.90 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.52 (s, 1H).



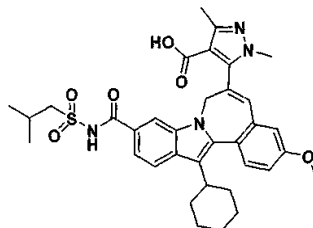
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир.

В раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил]- (225 мг, 0.417 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли CDI (101 мг, 0.625 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение одного часа, после чего смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем добавляли пропан-2-сульфонамид (154 мг, 1.251 ммоль) и DBU (0.126 мл, 0.834 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем подкисляли 1N раствором HCl, и продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои объединяли, отмывали 1N раствором HCl, соевым раствором, затем высушивали (MgSO₄) и фильтровали. Выпаривание растворителей позволило получить продукт в виде оранжевого густого масла. Этот продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для обеспечения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (42.5 мг, 0.066 ммоль, 15.81% выход). MS m/z 645 (MH⁺), Время удерживания: 2.105 мин. (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.48 (s, 3H) 2.81-2.92 (m, 1H) 3.24 (s, 3H) 3.66 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 1H) 4.63-4.75 (m, br, 1H) 4.84-4.98 (m, br, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.39 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1H) 7.53 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.74 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.90 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.28 (s, 1H).



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир.

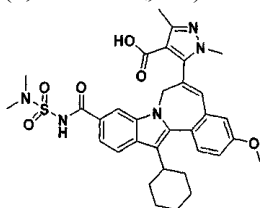
В раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил]- (120 мг, 0.222 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (54.1 мг, 0.334 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, после чего смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем добавляли N,N-диметилсульфамид (83 мг, 0.667 ммоль) и DBU (0.067 мл, 0.445 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляли 1N раствором HCl и продукт экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, отмывали 1N раствором HCl, соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и затем фильтровали. Выпаривание растворителей позволило получить продукт в виде оранжевого густого масла. Этот материал затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для обеспечения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (31.4 мг, 0.049 ммоль, 21.87% выход). MS m/z 646 (MH⁺), Время удерживания: 2.245 мин. (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.18-1.60 (m, 4H) 1.70-2.14 (m, 6H) 2.49 (s, 3H) 2.80-2.91 (m, 1H) 3.05 (s, 6H) 3.24 (s, 3H) 3.68 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.64-4.74 (m, br, 1H) 4.86-5.00 (m, br, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.08 (dd, J=8.85, 2.75 Гц, 1H) 7.35 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.53 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.75 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.89 (d, J=8.54 Гц, 1H) 8.44 (s, 1H).



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-.

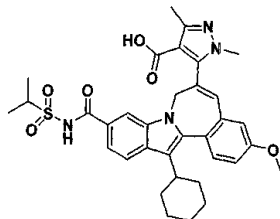
В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метилового эфира (44.2

мг, 0.067 ммоль) в тетрагидрофуране (2.0 мл) и MeOH (2.000 мл) добавляли 1N раствор NaOH (0.537 мл, 0.537 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Метод ЖХ-МС показал, что было гидролизовано только ~25% исходного эфира. Дополнительно добавляли 0.5 мл 1N раствора NaOH. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре еще в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали, и остаток подкисляли 1N раствором HCl. Полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и органические слои объединяли, отмывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и затем фильтровали. Выпаривание фильтрата позволило получить сырой продукт в виде вязкого оранжевого масла. Этот материал затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении для получения указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (12.2 мг, 0.019 ммоль, 28.2% выход). MS m/z 645(MH⁺). Время удерживания: 1.847 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.08-1.53 (m, 4H) 1.64-2.09 (m, 6H) 2.08-2.20 (m, 1H) 2.36 (s, 3H) 2.71-2.85 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.45 (d, J=6.71 Гц, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.42-4.62 (m, br, 1H) 4.96-5.18 (m, br, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.21 (dd, J=8.85, 2.75 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.60 (dd, J=8.39, 1.37 Гц, 1H) 7.90 (d, J=8.54 Гц, 1H) 8.14 (s, 1H) 11.76 (s, 1H) 12.37 (s, br, 1H).



1H-Пирозол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-.

В раствор 1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метилового эфира (29,4 мг, 0.046 ммоль) в THF (1.5 мл) и MeOH (1.500 мл) добавляли 1N раствор NaOH (0.364 мл, 0.364 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Метод ЖХ-МС показал, что было гидролизовано только ~40% исходного эфира. Дополнительно добавляли 0.5 мл 1N раствора NaOH. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре еще в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали, и остаток подкисляли с помощью 1N раствора HCl. Полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, отмывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и затем фильтровали. Выпаривание фильтрата позволило получить сырой продукт в виде вязкого оранжевого масла. Этот материал затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для получения указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (9.5 мг, 0.015 ммоль, 33.0% выход). MS m/z 632(MH⁺). Время удерживания: 1.853 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.53 (m, 4H) 1.58-2.07 (m, 6H) 2.35 (s, 3H) 2.74-2.83 (m, 1H) 2.87 (s, 6H) 3.02-3.16 (s, br, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.41-4.61 (m, br, 1H) 4.96-5.20 (m, br, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.60 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.89 (d, J=8.54 Гц, 1H) 8.14 (s, 1H) 11.51 (s, 1H) 12.35 (s, br, 1H).

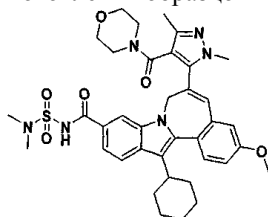


1H-Пирозол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-.

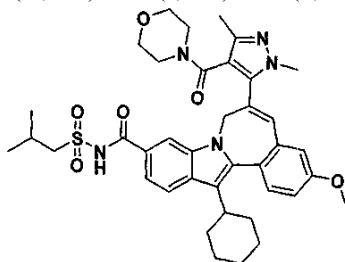
В колбу с круглым дном в смесь 1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метилового эфира (80 мг, 0.124 ммоль) и триметилсиланолата калия (TMSOK) (31.8 мг, 0.248 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метод ЖХ-МС показал, что прореагировало только 40% SM. Дополнительно добавляли еще два эквивалента TMSOK, и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и вводили 1N раствор HCl. Желтое твердое вещество отделяли (85 мг) и 10 мг материала затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей.

Гомогенные фракции объединяли и выпаривали в вакууме для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (7.6 мг, 76% восстановление). MS m/z 631(MH⁺). Время удерживания: 1.648 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон) δ ppm 1.11-1.61 (m, 10H) 1.63-2.21 (m, 6H) 2.38 (s, 3H)

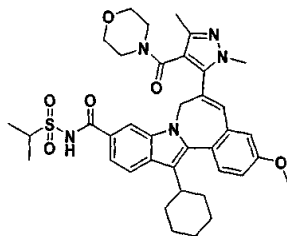
2.85-3.00 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 3.83 -3.97 (m, 4H) 4.54-4.72 (m, br, 1H) 5.09-5.29 (m, br, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.11 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.61 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.68 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.96 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.21 (s, 1H) 9.96 (s, 1H). Примечание: сырой продукт, описанный выше, может использоваться без дальнейшей очистки для приготовления образцов карбоксамида настоящего изобретения.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-6-[1,3-диметил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил- (9.5 мг, 0.015 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (9.66 мг, 0.030 ммоль) и DIPEA (0.013 мл, 0.075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем вводили морфолин (1.965 мг, 0.023 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (8.0 мг, 0.011 ммоль, 74.4% выход). MS m/z 699 (M-H⁺). Время удерживания 1.990 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.18-1.64 (m, 4H) 1.73-2.26 (m, 9H) 2.59-3.09 (m, 15H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.67 (d, J=14.96 Гц, 1H) 5.02-5.15 (m, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.15 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.56-7.64 (m, 2H) 7.92 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.55 Гц, 1H).



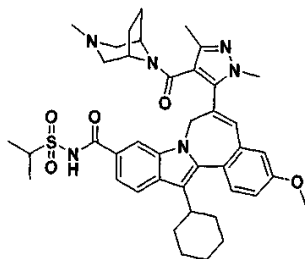
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-6-[1,3-диметил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил- (10 мг, 0.016 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (9.96 мг, 0.031 ммоль) и DIPEA (0.014 мл, 0.078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли морфолин (1.351 мг, 0.016 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью CH₃CN-H₂O-TFA системы растворителей. Гомогенные фракции собирали и концентрировали в вакууме для обеспечения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (10.7 мг, 0.015 ммоль, 95% выход). MS m/z 712 (M-H⁺). Время удерживания: 1.895 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Гц, 6H) 1.20-1.64 (m, 4H) 1.73-2.27 (m, 9H) 2.29-2.43 (m, 1H) 2.56-3.14 (m, 9H) 3.49-3.55 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.67 (d, J=14.96 Гц, 1H) 4.98-5.16 (m, br, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.15 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.20 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.55-7.66 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1,3-диметил-4-(4-морфолтилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил- (20 мг, 0.032 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (20.36 мг, 0.063 ммоль) и DIPEA (0.028 мл, 0.159 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли морфолин (4.14 мг, 0.048 ммоль) и полученный рас-

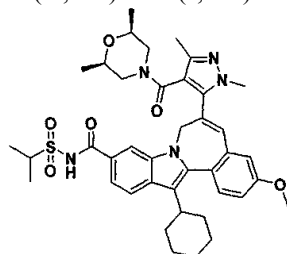
твор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (16.8 мг, 0.024 ммоль, 74.2% выход). MS m/z 698 (M-H⁺), Время удерживания: 1.798 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.18-1.62 (m, 10H) 1.72-2.25 (m, 9H) 2.53-3.23 (m, 9H) 3.84 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, J=14.95 Гц, 1H) 5.00-5.15 (m, br, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.14 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.19 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.55 Гц, 1H).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1,3-диметил-4-[(3-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил].

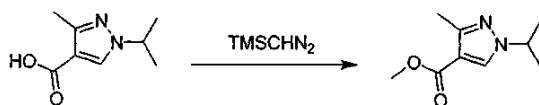
В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил- (20 мг, 0.032 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (20.36 мг, 0.063 ммоль) и DIPEA (0.028 мл, 0.159 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 3-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-2 HCl (9.47 мг, 0.048 ммоль). После чего раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырую реакционную смесь затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ системы растворителей. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (19.7 мг, 0.023 ммоль, 71.4% выход) в виде TFA соли. MS m/z 737 (M-H⁺), Время удерживания: 2.040 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 1.16-1.67 (m, 14H) 1.74-2.25 (m, 6H) 2.38 (s, 3H) 2.51-2.66 (m, 1H) 2.72 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 1H) 3.16-3.39 (m, 5H) 3.84 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.98-4.05 (m, 1H) 4.59-4.71 (m, br, 1H) 4.94-5.05 (m, br, 1H) 7.14-7.28 (m, 3H) 7.62-7.66 (m, 2H) 7.91 (s, 1H) 8.00 (d, J=8.54 Гц, 1H).



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1,3-диметил-4-[[[cis-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-. В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил- (13 мг, 0.021 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли TBUTU (13.24 мг, 0.041 ммоль) и DIPEA (0.018 мл, 0.103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли цис-2,6-диметилморфолин (3.56 мг, 0.048 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ системы растворителей.

Гомогенные фракции объединяли и концентрировали в вакууме для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (10.1 мг, 0.014 ммоль, 67.3% выход). MS m/z 326(M-H⁺), Время удерживания: 1.958 мин (базовое). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.57-2.33 (m, 25H) 2.81-3.60 (m, 5H) 3.77-3.99 (m, 8H) 4.03-4.12 (m, 1H) 4.57 (d, J=15.26 Гц, 1H) 4.76-4.94 (m, 1H) 6.75-6.88 (m, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.14 Гц, 1H) 7.50-7.67 (m, 2H) 7.71 (s 1H) 7.91 (d, J=8.24 Гц, 1H).

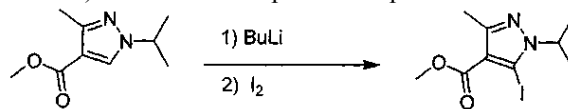
Метил 1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



В раствор 1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2.00 г, 11.9 ммоль) в бензоле (15.9 мл) и метаноле (7.93 мл) при комнатной температуре добавляли 2М раствор триметилсилилдиазометана (23.8 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе для получения указанного соедине-

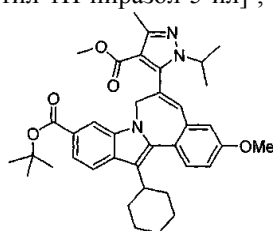
ния (2.17 г, 11.89 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z 183 (MH^+). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.49 (d, 6H) 2.48 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.42 (m, 1H) 7.86 (s, 1H).

Метил 5-йодо-1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат.



В раствор метил 1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (2.00 г, 11.0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (22.0 мл) при $-78^\circ C$ по каплям вводили 2M раствор бутиллития (6.04 мл, 12.1 ммоль) в пентане. Реакционную смесь затем нагревали до $-45^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Затем охлаждали до $-78^\circ C$ и вводили раствор йода (3.06 г, 12.1 ммоль) в THF (11.0 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь осаждали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои объединяли, отмывали соевым раствором и высушивали ($MgSO_4$). Выпаривание растворителя позволило получить вязкое твердое вещество указанного соединения (3.38 г, 11.0 ммоль, 100% выход сырого продукта). MS m/z 309 (MH^+); 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.41 (d, 6H) 2.47 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.77 (m, 1H).

7H-Индола[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

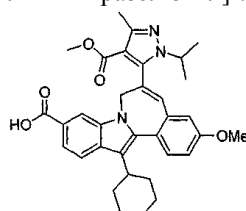


В воронку микроволновой печи вводили 7H-индола[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-3-метокси-6-(трибутилстаннил)-, 1,1-диметилэтиловый эфир (611 мг, 0.834 ммоль), метил 5-йодо-1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (360 мг, 1.17 ммоль) и бис (трифенилфосфин)палладия II хлорид (58.5 мг, 0.083 ммоль). Затем герметизировали и промывали азотом. Вводили 1,4-диоксан (4.17 мл). Реакционную смесь нагревали до $160^\circ C$ в микроволновой печи в течение 1 ч. После чего фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплера SIL-10A и коллектора фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (8 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм \times 100мм и измерения производили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Использовали следующие условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 25% растворителя А/75% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 10 мин при длительности анализа 20 мин с использованием системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA.

Содержащие продукт фракции собирали и концентрировали для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (156 мг, 0.250 ммоль, 30% выход).

MS m/z 624 (MH^+); 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.59 (m, 16H) 1.72-2.20 (m, 6H) 2.49 (s, 3H) 2.86 (m, 1H) 3.68 (m, 1H) 3.85 (br s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.69 (br.d, 1H) 4.97 (br.d, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.92 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.06 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.51 (d, $J=8.55$ Гц 1H) 7.73 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.81 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.87 (s, 1H).

7H-Индола[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

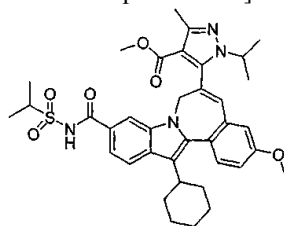


В раствор 7H-индола[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтилового эфира (156 мг, 0.250 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) добавляли TFA (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляли на роторном испарителе для получения указанного соединения в виде коричневатого густого масла в виде сырого продукта (142 мг, 0.8250 ммоль, 100% выход). MS m/z 568 (MH^+).

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.59 (m, 7H) 1.72-2.20 (m, 6H) 2.52 (s,

3H) 2.87 (m, 1H) 3.63 (m, 1H) 3.85 (br s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.71 (br.d, 1H) 4.96 (br.d, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.96 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.52 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.77 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.87 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.97 (s, 1H).

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-трифторметил-1H-пиразол-5-ил]-.

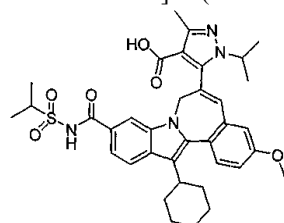


В раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-трифторметил-1H-пиразол-5-ил]- (110 мг, 0.194 ммоль) в тетрагидрофуране (0.646 мл) добавляли карбонилдиимидазол (94.0 мг, 0.581 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение одного часа. При комнатной температуре вводили пропан-2-сульфонамид (95 мг, 0.775 ммоль) и DBU (0.088 мл, 0.581 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 1N раствором HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои объединяли и концентрировали на ротонном испарителе для получения оранжевого масла в виде сырого продукта. Затем очищали препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ системы растворителей. Фракции собирали и концентрировали в вакууме в течение 16 ч.

Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (114 мг, 0.169 ммоль, 87% выход). MS m/z 673 (MH^+). MS m/z 673 (MH^+).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.52 (m, 13H) 1.70-2.20 (m, 6H) 2.51 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 3.59 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.73 (br.d, 1H) 4.97 (br.d, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.96 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.40-7.62 (m, 2H) 7.78-7.84 (m, 2H), 9.00 (br s, 1H).

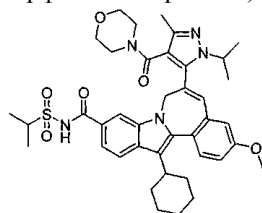
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-3-метил-.



Смесь 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-1-(1-метилэтил)-3-трифторметил-1H-пиразол-5-ил]- (110 мг, 0.163 ммоль) растворяли в THF (0.272 мл) и добавляли в реакцию метанол (0.272 мл) с последующим 1N водным раствором гидроксида натрия (0.600 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25.0 мл) и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты (2×20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с помощью ротонного испарителя для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (107 мг, 0.163 ммоль, 100%). MS m/z 659 (MH^+).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.39 (br s, 3H) 1.18-1.52 (m, 13H) 1.70-2.20 (m, 6H) 2.48 (s, 3H) 2.83 (m, 1H) 3.51 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.72 (br.d, 1H) 4.98 (br.d, 1H) 6.65 (s, 1H) 6.95 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.41-7.60 (m, 2H) 7.79-7.83 (m, 2H), 8.96 (br s, 1H).

7H-Индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-.



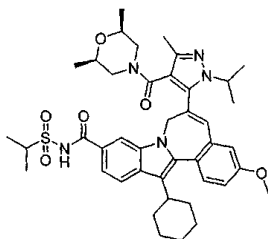
В раствор 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-3-метил- (25 мг, 0.038 ммоль) в DMSO (0.38 мл) добавляли TBUTU (24 мг, 0.076 ммоль) и DIPEA (0.020 мг, 0.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Вводили морфолин (38 мг, 0.15 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь

очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с помощью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ системы растворителей. Фракции собирали и концентрировали в вакууме в течение ночи для получения указанного соединения в виде желтого твердого вещества (24 мг, 0.031 ммоль, 81% выход). MS m/z 728 ($\text{M}-\text{H}^+$).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.18-1.70 (m, 16H) 1.75-2.16 (m, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.60-3.31 (m, 9H) 3.94 (m, 3H) 4.04 (m, 1H) 4.56 (br.m, 2H) 4.93 (br.d, 1H) 6.79 (br s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.12 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.57 (d, $J=8.55$ Гц 1H) 7.66 (br s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.97 (d, $J=8.55$ Гц, 1H), 10.20 (br s, 1H).

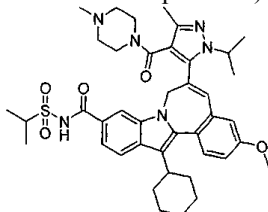
Следующие соединения были синтезированы аналогично способу, описанному выше для 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.



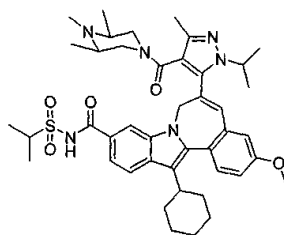
MS m/z 756 ($\text{M}-\text{H}^+$). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.70-0.91 (br m, 6H) 1.02-1.81 (m, 16H) 1.86-2.16 (m, 6H) 2.28 (s, 3H) 2.85-3.29 (m, 5H) 3.96 (s, 3H) 4.12 (br m, 3H) 4.55 (br.m, 2H) 4.92 (br.d, 1H) 6.73 (br s, 1H) 6.94 (br s, 1H) 7.16 (dd, $J=8.55$, 2.44 Гц, 1H) 7.51-7.72 (m, 2H) 7.76-7.98 (m, 2H), 10.50 (br s, 1H).

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-.

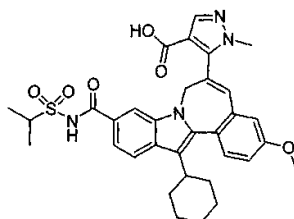


MS m/z 741 ($\text{M}-\text{H}^+$). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.15-1.81 (m, 18H) 1.86-2.12 (m, 4H) 2.21-2.45 (m, 5H) 2.61-3.05 (m, 6H) 3.10-3.75 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.04 (m, 1H) 4.61 (br. m, 2H) 4.90 (br.d, 1H) 6.86 (br s, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.14 (br m, 1H) 7.59-7.83 (m, 3H) 7.93 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H).

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-.



MS m/z 769 ($\text{M}-\text{H}^+$). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.21 (br s, 1H) 1.02 (br s, 3H) 1.15-1.60 (m, 17H) 1.69-2.12 (m, 8H) 2.28 (m, 4H) 2.69-3.60 (m, 6H) 3.96 (s, 3H) 4.08 (br m, 3H) 4.60 (br.m, 2H) 4.88 (br.m, 1H) 6.82 (br s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.15 (br m, 1H) 7.55-7.74 (m, 2H) 7.78-7.99 (m, 2H), 10.12 (br s, 1H).



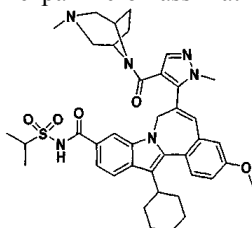
1Н-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.

1Н-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир (1.044 г, 1.619

ммоль) растворяли в предварительно перемешанном растворе THF (20 мл), MeOH (20 мл) и гидроксида натрия (20 мл, 20.00 ммоль). Реакционная смесь была гомогенной, и перемешивание выполняли при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 26 ч, затем концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя при температуре ванны 20°C. Реакционную смесь заливали в 1N водный раствор соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои отмывали последовательно 1N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 1.68 г оранжевого аморфного твердого вещества. Сырой продукт растворяли в хлороформе (приблизительно 50 мл) при нагревании и вводили гексан до начала осаждения продукта, который растворялся заново при завихрении (примерно 10-12 мл гексана). Смесь оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры и затем выдерживали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Желтый осадок, состоящий из очень тонких частиц, фильтровали через воронку Бюхнера и высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 819 мг (45%) очищенного продукта в виде ярко желтого аморфного твердого вещества. Указанное соединение растворяли в CDCl₃ (2 мл), добавляя примерно 5 капель CD₃OD для облегчения растворения для сбора данных ¹H ЯМР.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d/CD₃OD) δ ppm 1.11-1.39 (m, 3H) 1.41 (d, J=7.02 Гц, 6H) 1.47-1.65 (m, 1H) 1.75 (d, J=8.85 Гц, 2H) 1.82-2.27 (m, 13H) 2.77-2.90 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.66 (s, 1H) 5.01 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.92 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.04 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.81 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.86 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.91 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.39 мин; 615 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Использовали следующие условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



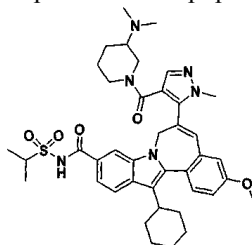
7Н-Индола[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-.

В 2 драм склянке, 900 мкл основного раствора, содержащего 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индола[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.09М, 0.081 ммоль) и ТВТУ (0.19М, 0.171 ммоль) в DMF, перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию добавляли DMAP (40 мг, 0.327 ммоль) и перемешивали до растворения, затем вводили аминовый реагент, 3-метил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан дигидрохлорид (35 мг, 0.176 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 63 мг аморфной желтой пленки/пены. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Образец очищали двумя ВЭЖХ введениями, фракции продукта объединяли (время удерживания = 5.5 мин) и летучие компоненты удаляли в вакууме. Образец высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 44.4 мг указанного соединения в виде TFA соли.

¹H ЯМР(500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.10 -1.31 (m, 1H) 1.33-1.57 (m, 10H) 1.80 (s, 2H) 1.89-2.16 (m, 5H) 2.57 (s, 4H) 2.74 (s, 9H) 2.84-3.12 (m, 4H) 3.27 (s, 2H) 3.32-3.72 (m, 4H) 3.88 (s, 3H) 3.94 (s, 4H) 4.00-4.14 (m, 1H) 4.63 (d, J=15.56 Гц, 1H) 4.89 (d, J=12.21 Гц, 1H) 6.96 (d, J=2.14 Гц, 2H) 7.13 (dd,

$J=8.55, 2.44$ Гц, 1H) 7.57 (d, $J=8.85$ Гц, 1H) 7.63 (d, $J=7.63$ Гц, 2H) 7.76 (s, 1H) 7.93 (d, $J=8.55$ Гц, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.81 мин; 723 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



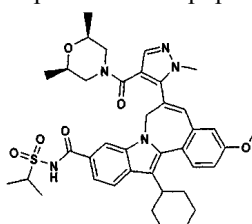
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

В 2 драм склянке, 900 мкл основного раствора, содержащего 1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.09М, 0.081 ммоль) и TBTU (0.19М, 0.171 ммоль) в DMF, перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (42 мг, 0.344 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, N,N-диметилпиперидин-3-амин дигидрохлорид (34 мг, 0.169 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 67 мг желтой пленки. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительность анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA.

Фракции продукта объединяли, время удерживания = 5.03 мин, летучие компоненты удаляли в вакууме и высушивали при комнатной температуре в вакууме для получения 26.2 мг указанного соединения в виде аморфного желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.04-1.18 (m, 1H) 1.18-1.45 (m, 6H) 1.48 (d, $J=6.71$ Гц, 7H) 1.80 (d, $J=8.55$ Гц, 3H) 1.86-2.26 (m, 5H) 2.37-2.99 (m, 20H) 3.12-3.72 (m, 4H) 3.85 (s, 4H) 3.93 (s, 3H) 3.98-4.08 (m, 1H) 4.23 (s, 0.4H) 4.60 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 4.86 (d, $J=1.90$ Гц, 1H) 6.82-7.02 (m, 2H) 7.11 (d, $J=7.02$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.58-7.88 (m, 3H) 7.94 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 10.05 (s, 0.6H).

ЖХ-МС время удерживания 54 мин; 725 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



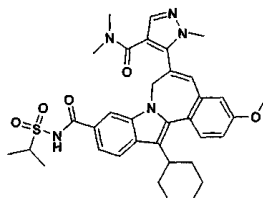
13-Циклогексил-6-(4-(((2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил)карбонил))-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N-(изопропилсульфонил)-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид.

В 2 драм склянке, 932 мкл основного раствора, содержащего 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.087М, 0.081 ммоль) и TBUTU (0.18М, 0.168 ммоль) в DMF, перемешивали в атмосфере азота в течение 1.75 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (40 мг, 0.327 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, (2R,6S)-2,6-диметилморфолин (0.030 мл, 0.243 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (19 ч). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 65 мг желтой пленки. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта = 12.83 мин.

Образец очищали двумя введениями по 1 мл, время второго анализа сокращали до 20 мин при таком же градиенте времени, равном 15 мин. Фракции продукта объединяли и удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя, затем высушивали образец в вакууме при комнатной температуре для получения 26.1 мг указанного соединения в виде оранжевого матового желтого твердого вещества/аморфной пленки.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.60-0.93 (m, 6H) 1.16-1.29 (m, 2H) 1.30-1.58 (m, 9H) 1.79 (d, $J=10.68$ Гц, 2H) 1.92 (s, 14H) 2.05-2.27 (m, 3H) 2.88 (t, $J=11.44$ Гц, 1H) 3.13-3.31 (m, 2H) 3.46 (br.s, 1H) 3.91 (s, 3 FI) 3.94 (s, 3H) 4.02-4.13 (m, 1H) 4.60 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 4.90 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 6.83 (br. s, 1H) 6.95 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.06-7.17 (m, 1H) 7.49-7.80 (m, 4H) 7.93 (s, 1H) 10.12 (br.s, 0.2H) 10.47 (br.s, 0.6H).

ЖХ-МС время удерживания 1.90 мин; 712 m/z (MH^+). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



13-Циклогексил-6-(4-(диметилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-(изопропилсульфонил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида.

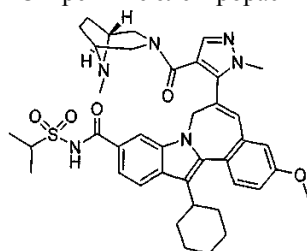
В 2 драм склянке, 932 мкл основного раствора, содержащего 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.087М, 0.081 ммоль) и TBUTU (0.18М, 0.168 ммоль) в DMF, перемешивали в атмосфере азота в течение 1.75 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (41.8 мг, 0.342 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, диметиламин гидрохлорид (17.5 мг, 0.215 ммоль), и реакционную смесь помещали в атмосферу азота, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (19 ч). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 57 мг желтой пены/аморфного твердого вещества/пены.

Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм, и контролировали с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1%

TFA. Время удерживания продукта = 12.05 мин. Образец очищали двумя введениями по 1 мл. Фракции продукта объединяли и удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя, затем высушивали образец в вакууме при комнатной температуре для получения 37.6 мг (68%) указанного соединения в виде аморфного желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.15 -1 30 (m, 1H) 1.33-1.45 (m, 2H) 1.49 (br.s, 7H) 1.79 (d, $J=8.55$ Гц, 2H) 1.91-2.17 (m, 7H) 2.32 (br.s, 9H) 2.45 (br.s, 3H) 2.78-2.91 (m, 1H) 3.50 (br.s, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 1H) 4.60 (d, $J=14.34$ Гц, 1H) 4.93 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.96 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.10 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.58 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.91 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 9.99 (br.s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.74 мин; 642 m/z (MH^+). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(1R, 5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-.

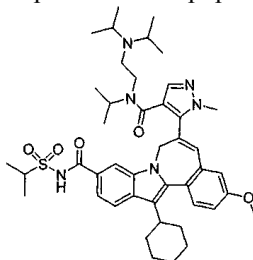
В 2 драм склянке, 900 мкл основного раствора, содержащего 1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.09M, 0.081 ммоль) и TBTU (0.19M, 0.171 ммоль) в DMF, перемешивали в атмосфере азота в течение 1.75 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (41 мг, 0.336 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, (1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид (30 мг, 0.151 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 70 мг. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA.

Время удерживания продукта составляло 5.56 мин и летучие компоненты/растворитель удаляли в вакууме. ВЭЖХ анализ первой очистки препаративной ВЭЖХ с использованием системы растворителей: %А = 10 мМ ацетата аммония, pH 6.8 в смеси вода/ацетонитрил (95%/5%), %В = 10 мМ ацетата аммония, pH 6.8 в смеси вода/ацетонитрил (5%/95%) показал наличие примесей в образце. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в 0.5 мл DMF/1.5 мл ацетонитрила и очищали на колонке Phenomenex Gemini 30×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Использовали следующие условия элюирования: скорость потока 40 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 20 мин при длительности анализа 30 мин с использованием системы растворителей: %А = 10мМ ацетата аммония, pH6.8 в смеси вода/ацетонитрил (95%/5%), %В = 10мМ ацетата аммония, pH6.8 в смеси вода/ацетонитрил (5%/95%). Время элюирования продукта составило от 9.7 мин до 11.7 мин. Фракции продукта объединяли, удаляли летучие компоненты и высушивали в вакууме. Соль трифторуксусной кислоты указанного соединения готовили путем растворения очищенного продукта в дихлорметане и введения 10 мкл трифторуксусной кислоты и затем удаления летучих компонентов в

вакууме. Сушка в вакууме при комнатной температуре позволила получить 23.6 мг (35%) соли трифторуксусной кислоты указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.11-1.29 (m, 1H) 1.32 -1.45 (m, 3H) 1.49 (dd, $J=1$ 1.14, 6.87 Гц, 6H) 1.79 (d, $J=10.68$ Гц, 2H) 1.89-2.13 (m, 4H) 2.28-2.73 (m, 15H) 2.84-2.95 (m, 1H) 3.25 (s, 2H) 3.39 (s, 2H) 3.76-3.92 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.01-4.12 (m, 1H) 4.63 (d, $J=15.87$ Гц, 1H) 4.87 (s, 1H) 6.96 (d, $J=2.14$ Гц, 2H) 7.13 (dd, $J=8.85$, 2.44 Гц, 1H) 7.57 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.92 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 10.06 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.73 мин; 723 m/z (MH^+). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Lima 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



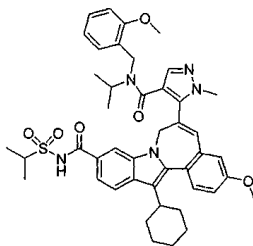
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 6-[4-[[[2-[бис(1-метилэтил)амино]этил](1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

В 2 драм склянке, 1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (52.1 мг, 0.084 ммоль) растворяли в DMF (0.9 мл) и добавляли TBUTU (56.2 мг, 0.175 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (46 мг, 0.377 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, N,N,N'-триизопропилэтилендиамин (55 мг, 0.295 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения выхода 84 мг в виде желтой стеклянной массы/пленки.

Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составляло 6 мин. Фракции продукта объединяли и удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя, затем высушивали образец в вакууме при комнатной температуре для получения 36.0 мг (47%) желтого аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.05 (s, 6H) 1.18 -1.43 (m, 15H) 1.46 (d, $J=7.02$ Гц, 8H) 1.78 (d, $J=8.55$ Гц, 2H) 1.87-2.12 (m, 4H) 2.62 (s, 14H) 2.80-2.90 (m, 1H) 3.12 (s, 2H) 3.24-3.70 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.19 (s, 1H) 4.55 (s, 1H) 4.99 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.09 (dd, $J=8.55$, 2.75 Гц, 1H) 7.48 -7.57 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 7.90 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 9.33 (s, 1H) 10.12 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.80 мин; 783 m/z (MH^+). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50 мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10 мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



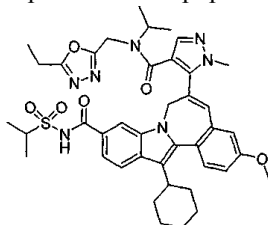
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2-метоксифенил)метил](1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

В 2 драм склянке 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (50 мг, 0.081 ммоль) растворяли в DMF (811 мкл) и добавляли TBUTU (51.5 мг, 0.160 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1.3 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (52 мг, 0.426 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, N-(2-метоксибензил)пропан-2-амин гидрохлорид (36 мг, 0.167 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Сырой продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 74 мг продукта в виде желтой пленки.

Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (1:1) (2 мл), очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя A/30% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составляло 14.7 мин. Летучие компоненты удаляли из фракции продукта в вакууме с помощью роторного испарителя, затем образец высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 45.4 мг (72%) продукта в виде желтого аморфного твердого вещества. Протонный ЯМР проявил фотометрические свойства.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.34-1.03 (m, 6.3H) 1.04-1.32 (m, 3.4H) 1.29-1.66 (m, 7.6H) 1.78 (d, 2.2H) 1.90-2.24 (m, 4.3H) 2.52 (s, 3.6H) 2.87 (s, 1.1H) 3.36-3.71 (m, 2.1H) 3.71-3.88 (m, 5.5H) 3.92 (s, 3.4H) 4.00-4.06 (m, 0.8H) 4.13-4.39 (m, 1.1H) 4.63 (d, $J=12.21$ Гц, 1.0H) 5.08 (d, $J=14.04$ Гц, 0.9H) 6.54-6.83 (m, 2.5H) 6.86-6.99 (m, 2.6H) 7.02-7.20 (m, 2.1H) 7.34-7.71 (m, 3.1H) 7.74-7.99 (m, 2.0H) 9.39 (br.s, 0.4H) 9.85 (br.s, 0.5H).

ЖХ-МС время удерживания 1.99 мин; 776 m/z (MH⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя A/0% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 3 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 5 мин, при этом растворителем A являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем B являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил](1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

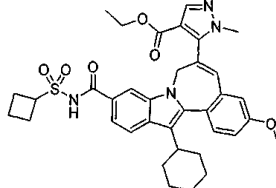
В 2 драм склянке 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (50 мг, 0.081 ммоль) растворяли в DMF (811 мкл) и вводили TBUTU (51.5 мг, 0.160 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (43.2 мг, 0.354 ммоль) и перемешивали до растворения, затем добавляли аминовый реагент, N-((5-

этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пропан-2-амин (47.3 мг, 0.280 ммоль), растворенный в 0.2 мл DMF. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с юлоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Реакционную смесь доводили до объема 2 мл ацетонитрилом, и реакционную смесь очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм, и контролировали с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составляло 11.45 мин. Фракции продукта объединяли и удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя, затем высушивали образец в вакууме при комнатной температуре для получения 47.8 мг продукта в виде желтого аморфного твердого вещества/пленки.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.07 -1.24 (m, 5H) 1.27 (t, J=7.48 Гц, 4H) 1.38 (d, J=5.49 Гц, 8H) 1.56 (d, J=9.46 Гц, 1H) 1.78 (d, J=9.46 Гц, 2H) 1.88 -1.99 (m, 1H) 2.00-2.17 (m, 3H) 2.55-2.82 (m, 4H) 2.83-2.94 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.97-4.08 (m, 1H) 4.15-4.80 (m, 4H) 5.22 (d, J=16.79 Гц, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.75 Гц, 1H) 7.04 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.46 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.59-7.67 (m, 2H) 7.91 (d, J=8.55 Гц, 1H) 8.31 (br.s, 1H) 9.62 (br.s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.75 мин; 776 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



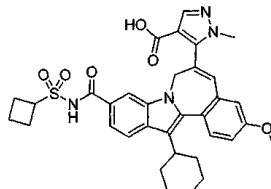
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[10-[[[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир.

Растворяли 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси- (653 мг, 1.210 ммоль) в THF (12 мл) в 50 мл колбе с круглым дном. В реакцию вводили карбонилдиимидазол (1.308 г, 8.07 ммоль). Колбу, оснащенную конденсатором, помещали в атмосферу азота и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали с обратным холодильником в течение 50 мин. Реакционную смесь охлаждали в атмосфере азота и в реакцию добавляли циклобутансульфонамид (825 мг, 6.10 ммоль) с последующим DBU (0.383 мл, 2.54 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. ЖХ-МС анализ показал присутствие в основном имидазолида и незначительное количество продукта, поэтому в реакцию вводили циклобутилсульфонамид (700 мг, 5.17 ммоль) с последующим DBU (0.383 мл, 2.54 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3.5 ч, и процесс снова проверяли методом ЖХ-МС. В реакцию вводили дополнительное количество циклобутилсульфонамида (357 мг, 2.64 ммоль) и DBU (0.383 мл, 2.54 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3.25 ч. Реакционную смесь охлаждали, экстрагировали этилацетатом и отмывали два раза 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M раствором NaH₂PO₄ и снова 1.0N водным раствором соляной кислоты и в конце соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме для получения 949 мг сырого продукта в виде желтого твердого вещества. Сырой продукт адсорбировали на 2.6 г силикагеля и хроматографировали на колонке, заполненной суспензией 28.7 г силикагеля в смеси 2% метанола в дихлорметане и элюировали 2% метанолом в дихлорметане. Чистые фракции продукта объединяли, и летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя для получения 465 мг (59%) указанного соединения в виде аморфного желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.20 (m, 1H) 1.30 (t, J=7.17 Гц, 3H) 1.33-1.48 (m, 2H) 1.55 (br.s, 4H) 1.78 (d, J=9.46 Гц, 2H) 1.87-2.14 (m, 6H) 2.32-2.42 (m, 2H) 2.55-2.69 (m, 2H) 2.79-2.92 (m, 1H)

3.28 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.25 (br.s, 2H) 4.53-4.63 (m, 1H) 4.71 (d, J=10.68 Гц, 1H) 4.97 (d, J=14.34 Гц, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.35 (dd, J=8.39, 1.37 Гц, 1H) 7.52 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.73 (d, J=1.22 Гц, 1H) 7.88 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.24 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.78 мин; 655 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащённом колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



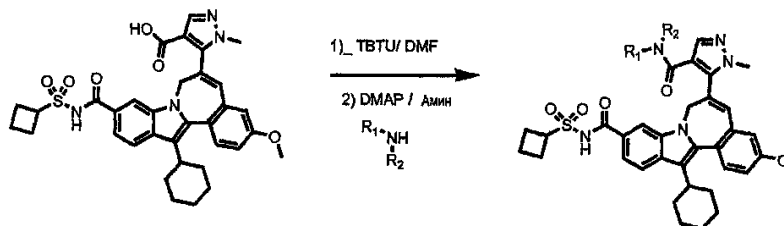
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[10-[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.

1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[10-[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир (463 мг, 0.705 ммоль) растворяли в THF (6.8 мл), затем разбавляли метанолом (6.8 мл) при нагревании и смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. В суспензию реакции в смеси THF/метанол вводили 1.0N водный раствор гидроксида натрия (6.8 мл, 6.8 ммоль). После добавления раствора гидроксида натрия реакционная смесь превращалась в прозрачный гомогенный раствор. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя при комнатной температуре ванны (20°C). Реакционную смесь разделяли между 200 мл этилацетата и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и удаляли летучие компоненты из фильтрата в вакууме для получения 457 мг указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 0.83 (br.s, 1H) 1.11-1.29 (m, 3H) 1.30-1.60 (m, 4H) 1.74 (d, J=7.93 Гц, 2H) 1.87 (br.s, 1H) 1.94-2.07 (m, 5H) 2.25-2.35 (m, 2H) 2.50 -2.60 (m, 2H) 2.78-2.87 (m, 1H) 3.24 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.46-4.55 (m, 1H) 4.67 (br.s, 1H) 4.99 (br.s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.93 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.05 (dd, J=8.55, 2.75 Гц, 1H) 7.49 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.52 (dd, J=8.55, 1.53 Гц, 1H) 7.81 (d, J=1.53 Гц, 1H) 7.84 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.89 (s, 1H).

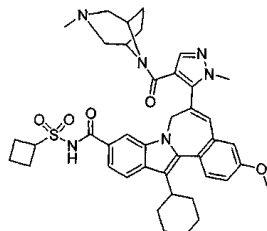
ЖХ-МС время удерживания 1.42 мин; 627 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащённом колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 4 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

Общая методика присоединения амидов к 1H-пиразол-4-карбоновой кислоте, 5-[10-[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-.



В 2 драм склянку помещали 639 мкл основного раствора, содержащего 1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[10-[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7H-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.639 мл, 0.072 ммоль) и TBTU (0.639 мл, 0.138 ммоль), который предварительно перемешивали в течение 1.25 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь вводили 239 мкл базового раствора, содержащего DMAP (0.239 мл, 0.358 ммоль), затем добавляли аминовый реагент (0.159 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной темпе-

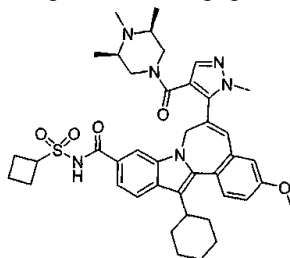
ратуре в течение ночи. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем образца довели до 2 мл (или 4 мл) ацетонитрилом, очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин (или 25 мин) с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в течение ночи при нагревании.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.13-1.30 (m, 1H) 1.31-1.56 (m, 4H) 1.79 (d, JH0.68 Гц, 2H) 1.88-2.15 (m, 7H) 2.37 (s, 4H) 2.54 (s, 4H) 2.67 (d, J=9.16 Гц, 4H) 2.83-2.96 (m, 2H) 3.05-3.64 (m, 5H) 3.89 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.54-4.69 (m, 2H) 4.88 (s, 1H) 6.95 (t, J=2.14 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.57 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.60 (d, J=6.71 Гц, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.24 Гц, 1H) 10.17 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.55 мин; 735m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



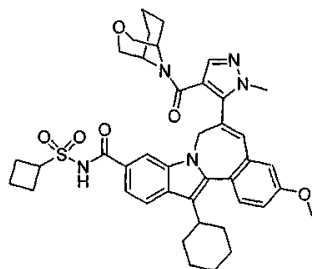
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3R, 5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-.

См. методику общего присоединения амида. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем образца довели до 2 мл ацетонитрилом, и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 90% растворителя А/10% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта = 8.3 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.99-1.32 (m, 7H) 1.32-1.66 (m, 3H) 1.80 (d, J=8.55 Гц, 2H) 1.88-2.13 (m, 6H) 2.35 (s, 2H) 2.54 (s, 2H) 2.66 (s, 2H) 2.92 (s, 2H) 3.02-3.71 (m, 10H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.08 (s, 1H) 4.49-4.67 (m, 2H) 4.92 (d, J=12.21 Гц, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.97 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.11 (dd, J=8.39, 2.29 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.56-7.65 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.92 (d, J=8.55 Гц, 1H) 9.71 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 49 мин; 737 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом

растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95%, ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нон-9-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-.

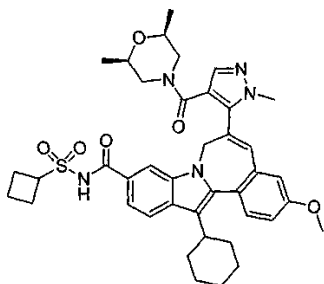
Смотри методику для общего присоединения амида.

Объем образца доводили до 4 мл ацетонитрилом. Для полного растворения в ацетонитриле для образца потребовалось больше 2 мл, что указывало на более низкую растворимость по сравнению с предыдущими анализами образцов. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем образца доводили до 4 мл ацетонитрилом и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Очистка выполнялась в виде двух введений по 2 мл. Время удерживания составляло 13.9 мин.

Летучие компоненты из фракций продукта удаляли в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в течение ночи при нагревании. Масса выделенного указанного соединения составляла 38.6 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.85 (m, 1H) 1.21 (m, 2H) 1.31-1.57 (m, 6H) 1.77 (d, J=8.24 Гц, 3H) 1.89-2.14 (m, 6H) 2.15-2.24 (m, 1H) 2.30 (d, J=11.29 Гц, 1H) 2.34-2.43 (m, 2H) 2.57-2.79 (m, 2H) 2.86 (t, J=10.53 Гц, 1H) 2.94-3.41 (m, 9H) 3.51 (d, J=14.65 Гц, 1H) 3.62 (d, J=10.68 Гц, 1H) 3.86 (s, 1H) 3.93 (s, 5H) 4.51-4.68 (m, 2H) 4.83-5.06 (m, 1H) 6.78-6.89 (m, 1H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.08-7.17 (m, 1H) 7.58 (d, J=8.54 Гц, 1H) 7.63 (d, J=7.93 Гц, 1H) 7.66-7.81 (m, 2H) 7.90 (t, J=9.16 Гц, 1H) 10.19 (s, 0.2H) 10.44 (s, 0.7H).

ЖХ-МС время удерживания 1.62 мин; 736 m/z (МН⁺). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10μ C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

Смотри методику общего присоединения амида.

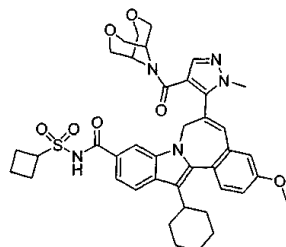
Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем образца доводили до 2 мл ацетонитрилом, очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость

потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания составляло 13.5 мин.

Летучие компоненты из фракций продукта удаляли в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в течение ночи при нагревании.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.68 (br.s, 3H) 0.78 (m, 1H) 0.81-0.91 (m, 1H) 1.12-1.32 (m, 2H) 1.32-1.50 (m, 3H) 1.79 (d, J=11.29 Гц, 2H) 1.90-2.01 (m, 3H) 2.01-2.16 (m, 5H) 2.18-2.27 (m, 1H) 2.28-2.36 (m, 1H) 2.35-2.46 (m, 1H) 2.60-2.82 (m, 3H) 2.83-3.11 (m, 5H) 3.12-3.31 (m, 2H) 3.42 (s, 1H) 3.81-3.94 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.51-4.70 (m, 2H) 4.90 (d, J=14.34 Гц, 1H) 6.79-6.90 (m, 1H) 6.95 (d, J=1.83 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.55, 2.14 Гц, 1H) 7.60 (dd, J=24.57, 8.39 Гц, 2H) 7.69 (d, J=6.48 Гц, 1H) 7.91 (d, J=8.24 Гц, 1H) 10.03 (s, 0.3H) 10.42 (s, 0.7H).

ЖХ-МС время удерживания 85 мин; 724 m/z (МН⁻). ЖХ данные записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 4 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 5 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. МС данные определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индола[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

В 2 драм колбу помещали 639 мкл основного раствора, содержащего 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[10-[[циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогексил-3-метокси-7Н-индола[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (0.639 мл, 0.072 ммоль) и TBTU (0.639 мл, 0.138 ммоль), который предварительно перемешивали в течение 1.25 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь вводили 239 мкл основного раствора, содержащего DMAP (0.239 мл, 0.358 ммоль), затем добавляли аминовый реагент 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонан гидрохлорид (38.0 мг, 0.229 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ реакционной смеси методом ЖХ-МС показал присутствие только следового количества продукта. Реакционную смесь оставляли закрытой при комнатной температуре на 3 дня, затем добавляли NATU (92 мг, 0.242 ммоль). Реакционную смесь закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение еще 2 дней (выходные).

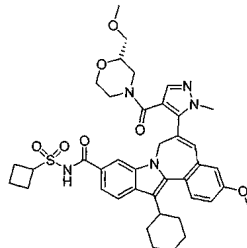
Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 2 мл ацетонитрилом, очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм, и проводили измерения с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с использованием системы растворителей, состоящей из %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA и %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме в течение ночи при нагревании.

¹Н ЯМР анализ каждой фракции продукта показал, что они имеют идентичные спектры ЯМР. Фракции продукта объединяли и высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 34.5 мг (65%) указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.11-1.27 (m, 1H) 1.31-1.52 (m, 3H) 1.71-1.83 (m, J=8.85 Гц, 2H) 1.92-2.15 (m, 6H) 2.31 (s, 1H) 2.38 (s, 1H) 2.55-2.77 (m, 3H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.25 (s, 1H) 3.33 (d, J=9.46 Гц, 1H) 3.42 (s, 2H) 3.55 (d, J=10.07 Гц, 1H) 3.62-3.80 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.23 (s, 3H) 4.53-4.66 (m, 2H) 4.93 (d, J=15.26 Гц, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.95 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.13 (dd, J=8.54, 2.75 Гц, 1H) 7.58 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.61 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.54 Гц, 1H) 10.09 (s, 1H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.50 мин; 738 m/z (МН⁻). Данные ЖХ записывали на жидкостном хро-

матографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворитель А состоял из смеси 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворитель В состоял из смеси 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

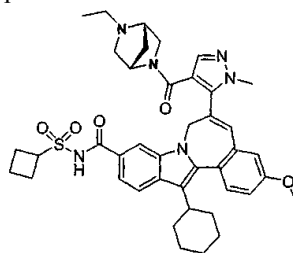


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил- (0.091М) (0.787 мл, 0.072 ммоль) и ТВТУ (0.213 М) (0.787 мл, 0.168 ммоль), который предварительно перемешивали в течение 1.25 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь вводили DMAP (48.0 мг, 0.393 ммоль), затем добавляли аминовый реагент (S)-2-(метоксиметил) морфолин гидрохлорид (30.4 мг, 0.181 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали обращено-фазовой ВЭЖХ.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.19 (m, 1H) 1.31-1.54 (m, 3H) 1.79 (d, J=10.38 Гц, 2H) 1.90-2.20 (m, 7H) 2.23-2.55 (m, 3H) 2.58-2.82 (m, 4H) 2.82-3.13 (m, 6H) 3.11-3.49 (m, 5H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.51-4.67 (m, 2H) 4.78-4.96 (m, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.44 Гц, 1H) 7.56 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.59 (d, J=7.63 Гц, 1H) 7.63-7.74 (m, 2H) 7.90 (t, J=9.00 Гц, 1H) 10.09 (s, 0.3H) 10.41 (s, 0.6H).

ЖХ-МС: время удерживания 62 мин; 740 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 5 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

Следующие образцы могут быть приготовлены аналогичным способом.



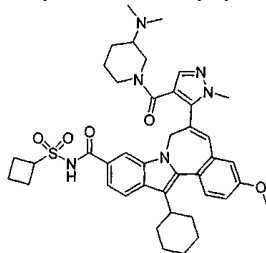
7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

ВЭЖХ Способ. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси довели до 2 мл ацетонитрилом, и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм, и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта 5.71 мин. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в течение ночи в режиме умеренного нагревания.

Протонный ЯМР-спектр этого образца обладал свойствами ротомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.49 (s, 0.3H) 0.96-1.29 (m, 2.2H) 1.30-1.59 (m, 3.3H) 1.79 (d, $J=1.60$ Гц, 1.8H) 1.86-2.17 (m, 3.8H) 2.19-2.46 (m, 2.1H) 2.49-3.74 (m, 6.4H) 3.76-4.21 (m, 5.1H) 4.24-4.39 (m, 0.8H) 4.43-4.70 (m, 1.4H) 4.73-5.07 (m, 1.0H) 5.23 (s, 0.1H) 6.73 (d, $J=29.30$ Гц, 0.4H) 6.88-7.00 (m, 0.8H) 7.04-7.13 (m, 0.7H) 7.44-7.60 (m, 0.9H) 7.58-7.96 (m, 2.0 H) 8.19 (s, 0.1H) 10.43 (d, $J=81.79$ Гц, 0.4H) 11.20 (d, $J=87.28$ Гц, 0.5H) 12.46 (s, 0.6H).

ЖХ-МС время удерживания 1.60 мин; 737 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



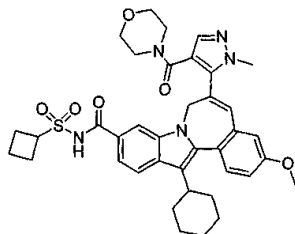
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

Метод ВЭЖХ: Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP совместно с блоком управления SCL-10A, автоэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 2 мл ацетонитрилом и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм 19мм×100мм, и измерение проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания 5.37 мин. Соединение очищали двумя введениями по 2 мл.

Пики протонного ЯМР спектра являются в целом широкими, что является характеристикой ограниченного вращения в молекуле.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.13-1.32 (m, 2H) 1.32-1.59 (m, 5H) 1.79 (s, 3H) 1.89-2.18 (m, 7H) 2.36 (s, 2H) 2.48-2.76 (m, 8H) 2.88 (s, 1H) 3.51 (s, 1H) 3.60-3.91 (m, 7H) 3.93 (s, 3H) 4.24 (s, 0.6H) 4.47-4.68 (m, 2H) 4.84 (d, $J=13.43$ Гц, 1H) 6.86-6.98 (m, 1H) 7.07-7.17 (m, 1H) 7.53 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.58-7.84 (m, 2H) 7.93 (d, $J=7.93$ Гц, 1H) 10.07 (s, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.56 мин; 739 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

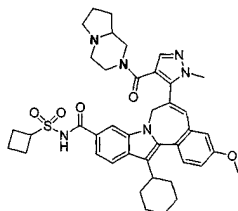
Метод ВЭЖХ: Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженном с блоком управления SCL-10A, автоэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 4 мл ацетонитрилом и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерение проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия

элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 50% растворителя А/50% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 20 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания 5.37 мин. Соединение очищали двумя введениями по 2 мл.

Летучие компоненты фракций продукта удаляли в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в течение ночи при нагревании. Фракции продукта объединяли с помощью дихлорметана, и растворитель удаляли в вакууме для получения 35.4 мг (71%) указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.22 (m, 1H) 1.33-1.55 (m, 3H) 1.79 (d, J=10.68 Гц, 2H) 1.91-2.21 (m, 7H) 2.37 (d, J=29.60 Гц, 3H) 2.56-2.79 (m, 4H) 2.78-2.96 (m, 4H) 3.12 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.53-4.65 (m, 2H) 4.89 (d, J=14.95 Гц, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.95 (d, J=2.44 Гц, 1H) 7.12 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.57 (d, J=8.85 Гц, 1H) 7.59 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.54 Гц, 1H) 10.24 (s, 1H).

ЖХ-МС для 74814-024-а: время удерживания 1.61 мин; 696 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50 мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



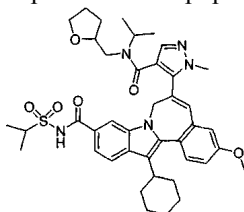
7H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-((гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

Метод ВЭЖХ. Образец очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженном с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 4 мл ацетонитрилом и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания 5.27 мин.

Соединение очищали двумя введениями по 2 мл. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме в течение ночи с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в режиме умеренного нагревания.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.24 (s, 1H) 1.30-1.45 (m, 2H) 1.31-1.45 (m, 2H) 1.58 (none, 2H) 1.78 (s, 4H) 1.88-2.24 (m, 9H) 2.34 (s, 2H) 2.65 (s, 3H) 2.74-3.18 (m, 3H) 3.18-3.87 (m, 9H) 3.89-3.96 (m, 3H) 3.96-4.35 (m, 3H) 4.45-4.68 (m, 2H) 4.76-5.00 (m, 1H) 6.80-6.95 (m, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.05-7.15 (m, J=8.24 Гц, 1H) 7.47-7.68 (m, 3H) 7.68-7.81 (m, 1H) 7.88 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 12.54 (s, 1H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.61 мин; 735 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

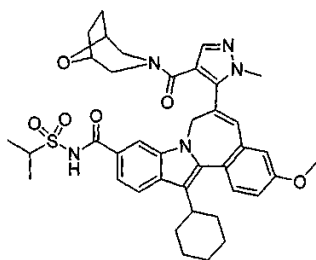


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[[(1-метилэтил)[(тетрагидро-2-фуранил)метил]амино]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-

В 2 драм склянке 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (51.1 мг, 0.083 ммоль) растворяли в DMF (829 мкл) и HATU (66.3 мг, 0.174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1.2 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (41.5 мг, 0.340 ммоль) и перемешивали до растворения и затем добавляли аминовый реагент, изопропил(тетрагидрофуран-2-илметил)амин (36 мкл, 0.251 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Примечание: предполагаемая плотность аминового реагента составляла 1 г/см³, важным аспектом являлась не точная стехиометрия, а присутствие избыточного амина. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 4 мл ацетонитрилом и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта 13.3 мин. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме с помощью роторного испарителя. Указанное соединение выделяли (47.4 мг, 77%) в виде аморфного желтого твердого вещества. Протонный ЯМР-спектр обладал свойствами ограниченного вращения (широкие и ротационные пики).

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.61 (s, 1.6H) 0.80-1.11 (m, 5.1H) 1.23 (s, 2.7H) 1.31-1.57 (m, 10.7H) 1.76 (s, 4.0H) 1.87-2.13 (m, 5.9H) 2.20 (s, 2.4H) 2.38-2.75 (m, 0.7H) 2.78-2.92 (m, 1.2H) 3.06-3.25 (m, 1.3H) 3.37-3.82 (m, 6.9H) 3.91 (s, 3.9H) 3.97-4.27 (m, 2.0H) 4.56 (d, J=12.82 Гц, 0.9H) 4.93-5.23 (m, 0.9H) 6.87 (s, 1.0H) 6.94 (d, J=2.44 Гц, 1.0H) 7.07 (d, J=7.93 Гц, 1.0H) 7.51 (d, J=7.93 Гц, 1.1H) 7.57 (s, 2.2H) 7.81-8.01 (m, 2.1H) 9.48-9.81 (m, 0.6H) 9.98 (s, 0.5H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.76 мин; 740 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Waters Xterra MS 7u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-

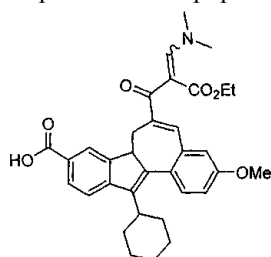
В 2 драм склянке 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил- (50.8 мг, 0.082 ммоль) растворяли в DMF (824 мкл) и HATU (72.2 мг, 0.190 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (41.8 мг, 0.342 ммоль) и перемешивали до растворения, после чего добавляли аминовый реагент, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид (30.6 мг, 0.205 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Реакционную смесь подкисляли водным раствором уксусной кислоты, доводили до объема 2 мл ацетонитрилом и фильтровали с помощью 0.45 мкм шприцевого фильтра. Фильтрат очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 20 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Продукт собирали в виде

одной фракции в течение от 13.99 до 14.70 мин. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме с помощью вакуумного концентратора SpeedVac в режиме умеренного нагревания.

Указанное соединение выделяли (46.0 мг, 78%) в виде аморфного желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.26 -1.05 (m, 1.2H) 1.14 -1.32 (m, 1.9H) 1.33 -1.45 (m, 2.3H) 1.49 (dd, $J=14.04$, 6.71 Гц, 7.1H) 1.53 -1.72 (m, 3.4H) 1.79 (d, $J=9.77$ Гц, 2.2H) 1.97 (d, $J=10.99$ Гц, 1.2H) 2.02-2.15 (m, 3.1H) 2.27 (d, $J=11.29$ Гц, 0.7H) 2.86 (t, $J=11.60$ Гц, 1.6H) 3.02 (d, $J=8.85$ Гц, 1.5H) 3.16 (s, 3.9H) 3.32 (d, $J=11.60$ Гц, 1.1H) 3.73-3.87 (m, 2.1H) 3.90 (s, 2.8H) 3.92-3.97 (m, 3.4H) 4.00-4.11 (m, 1.4H) 4.59 (d, $J=15.26$ Гц, 1.0H) 4.86 (d, $J=14.34$ Гц, 0.8H) 5.04 (s, 0.3H) 6.86 (s, 1.0H) 6.95 (s, 1.0H) 7.11 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1.0H) 7.54 (d, $J=8.85$ Гц, 1.2H) 7.57-7.77 (m, 2.7H) 7.80-8.02 (m, 1.3H) 9.74 (s, 0.2H) 10.11 (s, 0.7H).

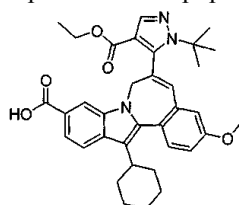
ЖХ-МС: время удерживания 1.61 мин; 710 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



13-Циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота.

В 50 мл колбе с круглым дном растворяли трет-бутил 13-циклогексил-6-((2E,Z)-3-(диметиламино)-2-(этоксикарбонил)-2-пропеноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (538 мг, 0.879 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл), затем вводили TFA (5 мл). Реакционная смесь приобретала темно-красный цвет по мере добавления TFA. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2.25 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя, растворяли масляный красный остаток в смеси дихлорметан/бензол и удаляли летучие компоненты в вакууме на роторном испарителе. Полученное красное масло растворяли в этилацетате, отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворители удаляли в вакууме для получения красно-оранжевого масла, которое растворяли в бензоле и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 519 мг указанного соединения в виде красно-оранжевой пены. Соединение использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: время удерживания 1.86 мин; 555 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[(2E,Z)-3-(диметиламино)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси- (101 мг, 0.181 ммоль) растворяли в этаноле (726 мкл) и диоксане (181 мкл). Триэтиламин (59 мкл, 0.423 ммоль) вводили в реакцию с последующим гидразиновым реагентом, трет-бутилгидразин гидрохлоридом (23.6 мг, 0.189 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в микроволновой печи до 160°C в

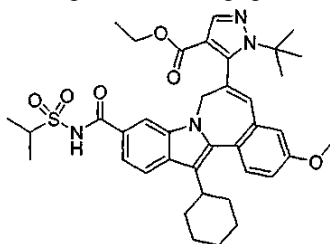
течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя, и остаток растворяли в этилацетате и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и затем соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме для получения 91 мг желтого аморфного твердого вещества. Продукт затем очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец растворяли в смеси ацетонитрил/DMF, очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 20 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей, состоящей из %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA и %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA.

Время удерживания вышеуказанного изомерного основного продукта составляло 18.54 мин. Неосновной алкилированный пиразол изомерного участка собирали при времени удерживания 20.54 мин.

Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме для получения 29.8 мг указанного соединения в виде желтого аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 1.09 (s, 9H) 1.18-1.56 (m, 8H) 1.63 (d, 1H) 1.78 (d, $J=8.55$ Гц, 2H) 1.88-2.22 (m, 5H) 2.89 (t, $J=1$ 1.75 Гц, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.27 (s, 2H) 4.84 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 4.96 (d, $J=14.95$ Гц, 1H) 6.81 (s, 1H) 6.90 (d, $J=2.14$ Гц, 1H) 7.05 (dd, $J=8.70$, 2.59 Гц, 1H) 7.52 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.76 (dd, $J=8.55$, 1.22 Гц, 1H) 7.88 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.01 (s, 1H).

ЖХ-МС: время удерживания 2.20 мин; 580 m/z (МН $^+$). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



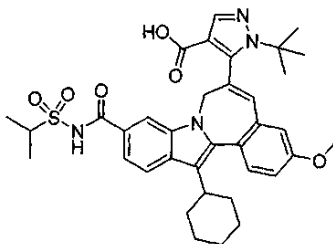
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1,1-диметилэтил)-, этиловый эфир.

В 2 драм склянке 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-(этоксикарбонил)-]-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (139 мг, 0.239 ммоль) растворяли в дихлорметане (2.4 мл) и в реакцию вводили пропан-2-сульфонамид (98 мг, 0.796 ммоль) и DMAP (90 мг, 0.737 ммоль) с последующим добавлением EDC (70.3 мг, 0.367 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ, после чего продолжали перемешивание в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 ч.

Последующий анализ методом ВЭЖХ не выявил заметного изменения в составе реакционной смеси в течение последних 24 ч. Летучие компоненты удаляли из реакции в вакууме с помощью роторного испарителя и остаток реакционной смеси разбавляли этилацетатом и последовательно отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты, 0.1M водным раствором NaH_2PO_4 и 1.0N водным раствором соляной кислоты, затем соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 165 мг продукта в виде аморфного желтого твердого вещества. Продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: время удерживания 2.03 мин; 685 m/z (МН $^+$). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью

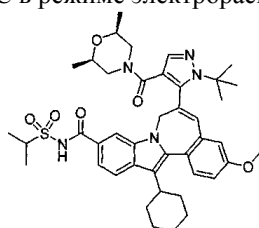
масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1,1-диметилэтил)-.

1H-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1,1-диметилэтил)-, этиловый эфир (164 мг, 0.239 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и в реакцию вводили метанол (3.00 мл), затем 1.0 N водный раствор гидроксида натрия (3.00 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя без нагревания, затем разделяли между этилацетатом и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Отмывали этилацетат 1N водным раствором соляной кислоты, объединяли водные слои и повторно экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и отмывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и растворитель удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя. Продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 158.4 мг в виде желтого аморфного твердого вещества. Продукт использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: время удерживания 1.54 мин; 657 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя A/0% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем A являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем B являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



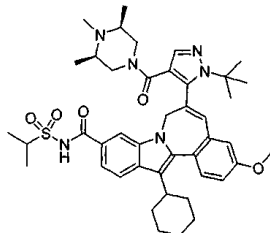
7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1,1-диметилэтил)- (60 мг, 0.091 ммоль) растворяли в DMF (911 мкл). В реакционную смесь вводили HATU (81.5 мг, 0.214 ммоль), помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.25 ч. В реакцию вводили DMAP (45.9 мг, 0.376 ммоль) с последующим аминовым реагентом (2R,6S)-2,6-диметилморфолином (34 мкл, 0.275 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженном с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси довели до 2 мл и вводили пару капель водного раствора уксусной кислоты, затем очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя A/30% растворителя B до 0% растворителя A/100% растворителя B, градиент времени 20 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %A = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %B = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составило 18.5 мин. Фракции продукта объединяли и летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя. Образец высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 32.5 мг желтой аморфной пленки. Результаты ¹H ЯМР являются характеристикой ограниченного вращения с уширением и расщеплением пиков.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.66 (d, J=6.10 Гц, 2.4H) 0.71 (d, J=6.10 Гц, 2.3H) 0.78 (dd, J=11.29, 6.10 Гц, 1.8H) 1.10 (s, 1.2H) 1.25 (dd, J=13.73, 6.71 Гц, 3.0H) 1.35-1.44 (m, 2.5H) 1.46 (t, J=7.02 Гц, 4.7H) 1.54 (d, J=6.71 Гц, 3.7H) 1.67 (s, 0.6H) 1.71 (s, 6.8H) 1.72-1.75 (m, 2.7H) 1.79 (d, J=11.90 Гц, 2.5H)

1.83-1.92 (m, 1.0H) 1.98 (d, $J=12.51$ Гц, 2.2H) 2.02-2.21 (m, 7.9H) 2.21-2.30 (m, 1.4H) 2.80-2.95 (m, 2.3H) 3.04 (d, $J=42.42$ Гц, 0.6H) 3.23 (d, $J=13.73$ Гц, 0.3H) 3.34 (d, $J=12.82$ Гц, 0.8H) 3.92 (d, $J=4.88$ Гц, 0.5H) 3.95 (s, 3.0H) 4.04-4.13 (m, 1.1H) 4.49-4.58 (m, 1.0H) 4.79 (d, $J=14.65$ Гц, 0.3H) 4.86 (d, $J=15.26$ Гц, 0.7H) 6.78 (s, 0.8H) 6.85 (s, 0.3H) 6.87 (d, $J=2.75$ Гц, 0.8H) 6.91 (s, 0.3H) 7.14 (dd, $J=8.55, 2.44$ Гц, 1.0H) 7.55-7.60 (m, 0.9H) 7.60-7.64 (m, 2.3H) 7.64-7.68 (m, 1.0H) 7.83-7.95 (m, 1.3H) 10.32 (s, 0.3H) 10.60 (s, 0.7H).

ЖХ-МС: время удерживания 2.10 мин; 754 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

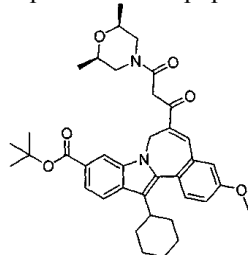


7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-

1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1,1-диметилэтил)- (48.8 мг, 0.074 ммоль) растворяли в DMF (741 мкл). В реакцию вводили HATU (65.3 мг, 0.172 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакцию вводили DMAP (53.8 мг, 0.440 ммоль) с последующим добавлением аминного реагента (2R,6S)-1,2,6-триметилпиперазин дигидрохлорида (34.5 мг, 0.172 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Реакционную смесь подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты и доводили до 2 мл ацетонитрилом, после чего очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 20 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Продукт собирали в течение от 8.14 мин до 9.45 мин. Летучие компоненты удаляли в вакууме из объединенных фракций для получения 11.1 мг указанного продукта в виде желтой аморфной пленки.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.93-1.34 (m, 9.7H) 1.37-1.52 (m, 9.5H) 1.56-1.68 (m, 1.6H) 1.68-1.83 (m, 9.2H) 1.87-2.20 (m, 5.4H) 2.28-2.52 (m, 2.0H) 2.55-3.01 (m, 9.4H) 3.19 (d, $J=40.59$ Гц, 0.8H) 3.63 (d, $J=134.28$ Гц, 2.4H) 3.83-4.04 (m, 4.0H) 4.54 (d, $J=14.65$ Гц, 0.8H) 4.76 (d, $J=14.34$ Гц, 0.8H) 6.72-6.97 (m, 2.0H) 7.08 (d, $J=7.32$ Гц, 1.0H) 7.36-7.76 (m, 3.4H) 7.88 (s, 1.2H) 10.86 (s, 0.5H) 11.26 (s, 0.4H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.81 мин; 767 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50 мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

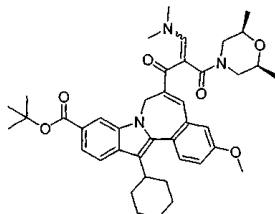


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[3-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-диоксопропил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

В колбе с круглым дном емкостью 250 мл растворяли трет-бутил 13-циклогексил-6-(3-этоксипропаноил)-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксилат (3.13 г, 5.61 ммоль) в толуоле (56 мл) и в реакцию вводили цис-2,6-диметилморфолин (2.6 мл, 20.99 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали с обратным холодильником в течение 9 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 0.1М водным раствором уксусной кислоты. Органический слой отмывали последовательно 1.0М водным раствором лимонной кислоты, 0.1М раствором NaH_2PO_4 и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме для получения 3.01 г сырого продукта в виде оранжево-янтарной пены. Сырой продукт растворяли в дихлорметане и адсорбировали на 8.2 г силикагеля. Хроматографировали на колонке, заполненной суспензией 90 г силиката в смеси 5% этилацетата в дихлорметане, элюировали градиентом от 5% этилацетата в дихлорметане до 10% этилацетата в дихлорметане. Чистые фракции продукта объединяли и растворитель удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя для получения желтого аморфного твердого вещества, которое далее высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 1.28 г указанного соединения. Менее чистые фракции позволили получить дополнительно 0.48 г продукта. Анализ ЖХ-МС показал два пика, эквивалентных массе требуемого продукта. Разрешение двух пиков методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях позволило получить пики, которые взаимно преобразовывались при анализе после выделения: высокоэффективный жидкостной хроматограф фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Образец 76816-035-а (63 мг) растворяли в смеси ацетонитрил/DMF (2:1, 2 мл), очищали на колонке Phenomenex Luna C18 30×100мм 10μ и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 40 мл/мин, градиент от 60% растворителя А/40% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 15 мин при длительности анализа 25 мин с помощью системы растворителей: %А = 10 мМ ацетата аммония в смеси вода/ацетонитрил (95:5), %В = 10 мМ ацетата аммония в смеси вода/ацетонитрил (5:95). Из образца было выделено два пика. Первый пик при комнатной температуре = 16.3 мин. Оба образца показали идентичный спектр ВЭЖХ после выделения, свидетельствуя о взаимном преобразовании.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.89 (s, 2.0H) 1.01 (s, 3.3H) 1.19 (d, J=26.25 Гц, 3.5H) 1.30-1.47 (m, 4.5H) 1.55 (s, 4.2H) 1.60 (s, 3.6H) 1.63 (s, 9.0H) 1.76 (d, J=8.24 Гц, 3.1H) 1.93 (d, J=9.46 Гц, 1.9H) 1.98-2.15 (m, 4.2H) 2.23 (s, 1.2H) 2.39 (s, 0.4H) 2.56-2.72 (m, 1.6H) 2.74-2.86 (m, 1.6H) 2.91 (s, 0.8H) 3.47-3.65 (m, 2.8H) 3.74-3.85 (m, 1.6H) 3.90 (s, 1.4H) 3.91 (s, 3.1H) 3.93-4.04 (m, 1.8H) 4.19 (d, J=12.82 Гц, 0.5H) 4.26 (d, J=14.65 Гц, 0.5H) 4.39 (s, 0.5H) 4.47 (d, J=11.29 Гц, 0.4H) 5.18 (s, 0.3H) 5.71-5.92 (m, 1.1H) 7.01 (d, J=2.75 Гц, 0.4H) 7.03-7.06 (m, 1.4H) 7.11 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1.0H) 7.47-7.51 (m, 0.9H) 7.52 (s, 0.5H) 7.57 (s, 0.4H) 7.65 (d, J=1.53 Гц, 0.2H) 7.68 (dd, J=8.55, 1.22 Гц, 1.2H) 7.80 (s, 0.6H) 7.80-7.82 (m, 0.7H) 7.84 (s, 0.2H) 7.91 (s, 0.4H) 8.04 (s, 0.5H) 8.19 (s, 0.3H) 8.21 (d, J=1.22 Гц, 1.0H) 15.15 (d, J=23.80 Гц, 0.4H).

ЖХ-МС: время удерживания 4.21 мин (88%); 625m/z (MH⁺) и 5.23 мин (12%); 625m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10μ C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 70% растворителя А/30% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 7 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

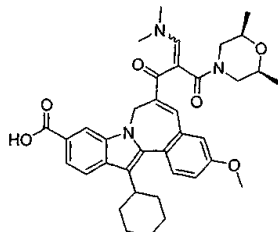


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[(2E,Z)-3-(диметиламино)-2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир.

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[3-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-1,3-диоксопропил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир растворяли в N,N-диметилформамид диметилацетале (10 мл). Реакцию оснащали конденсатором и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали и удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя, затем высушивали в вакууме при комнатной

температуре для получения продукта в виде аморфного оранжевого твердого вещества (517 мг, 86%).

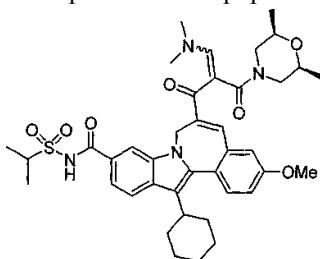
ЖХ-МС: время удерживания 4.60 мин; 682 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 4 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/00% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 7 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления. Промежуточный продукт использовали без дальнейшей очистки.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[(2Е,З)-3-(диметиламино)-2-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси-

7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[(2Е,З)-3-(диметиламино)-2-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) и в реакцию вводили TFA (5 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме из реакции с помощью роторного испарителя для получения красноватого масла. Продукт растворяли в смеси бензол/дихлорметан и летучие компоненты снова удаляли в вакууме для получения красной пены. Продукт растворяли в этилацетате и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, отмывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Органический раствор фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя для получения янтарно-оранжевой пены. Продукт высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 388 мг аморфного янтарно-оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: время удерживания 2.83 мин; 624 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 4 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 7 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



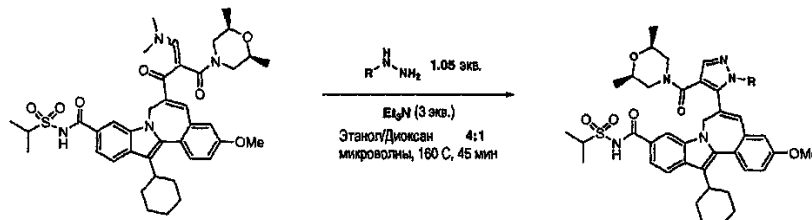
7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 15-циклогексил-6-[(2Е,З)-3-(диметиламино)-2-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-

В 25 мл колбе с круглым дном 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[(2Е,З)-3-(диметиламино)-2-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси- (385 мг, 0.616 ммоль) растворяли в дихлорметане (6.2 мл), в реакцию вводили пропан-2-сульфонамид (233 мг, 1.892 ммоль) и DMAP (230 мг, 1.880 ммоль) с последующим EDC (177 мг, 0.924 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 18.5 ч. Реакционную смесь растворяли этилацетатом и отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водные фазы объединяли и реэкстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и последовательно отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органический раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя для получения оранжевого твердого вещества/пены, которое

высушивали в вакууме для получения 415 мг сырого продукта.

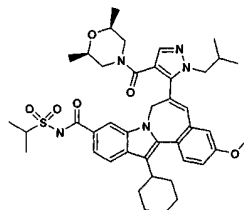
ЖХ-МС: время удерживания 3.00 мин; 729 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенный колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/00% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 5 мин, время удерживания 2 мин и длительность анализа 7 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки в последующем пиразольном синтезе.



Следующий аналог может быть приготовлен согласно общей методике, описанной выше.

7Н-Индо[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[(2Е,З)-3-(диметиламино)-2-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-оксо-2-пропенил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]- (100 мг, 0.137 ммоль) растворяли в этаноле (547 мкл) и диоксане (137 мкл). В реакционную смесь вводили гидразиновый реагент (0.146 ммоль) с последующим TEA (58.2 мкл, 0.417 ммоль) в 0.5-2 мл реакционный сосуд для микроволновой печи. Сосуд помещали в атмосферу азота и нагревали при 160°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли в смеси DMF/ацетонитрил и соединение продукта очищали обращено-фазовой ВЭЖХ.



7Н-индо[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

Данное соединение выделяли методом обращено-фазовой ВЭЖХ с помощью приведенного ниже оборудования с использованием градиентного метода Bin# 16. Dionex APS-3000: программное обеспечение Chromeleon 6.70 spl LC; программное обеспечение Thermo-Finnigan Xcalibur MS; бинарный насос для аналитического анализа Dionex P680; бинарный насос для препаративного анализа Dionex PP150; спектрометр Dionex UVD340U UV; детектор Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS; масс-спектрометр Thermo-Finnigan MSQ Surveyor Plus Условия ЖХ: колонка; Waters Xbridge 19×200мм 5 мкм C18; Guard Column; Waters Xbridge 19×10мм 5 мкм C18; Мобильная фаза; А = вода, 20 mM NH₄OH; В = CAN. ЖХ-МС: время удерживания 5.47 мин; 756.87 m/z (MH⁺). Данные ЖХ записывали с помощью системы Masslynx 4.0 SP4, оборудованной: автосэмплером CTC-Leap HTS-PAL с модулем введения Harney 4-port, бинарным насосом Waters 1525, детектором Waters 2488 UV при 220 нм, детектором Polymer Lab 1000 ELS (температура испарения=90°C, Neb. Температура= 80°C), и масс-спектрометром Waters LCT с 4 канальным мультиплексором MUX. Образец анализировали с помощью колонки Ascentis 4.6×50мм 5 мкм C18. Условия элюирования: скорость течения 2 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 8 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 9 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% H₂O/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% ацетонитрила/95% H₂O/10мМ ацетата аммония. Масс-спектры (МС) получали в режиме ионизации электрораспылением (ESI) с регистрацией положительных ионов с помощью масс спектрометра Waters LCT.



Метил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат и метил 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат.

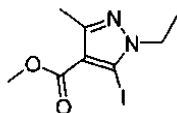
Метил 2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаноат (1.712 г, 10 ммоль) суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) в атмосфере азота при 0°C. В этилгидразиноксалат (1.651 г, 11 ммоль) в диэтиловом эфире (13 мл) вводили триэтиламин (7.0 мл, 50.2 ммоль) и этанол (6 мл). Полученная смесь медленно

становилась гомогенной, и перемешивание продолжали при 0°C в течение 40 мин, после чего ледяную ванну удаляли и смесь перемешивали дополнительно 1.5 ч. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и удаляли летучие компоненты в вакууме для получения желтого масла, переносили в маленькую грушевидную колбу в бензол, удаляли летучие компоненты в вакууме с помощью роторного испарителя. Образец слегка высушивали в вакууме на роторном испарителе для получения 1.549 г желтой жидкости/масла.

¹H ЯМР анализ показал смесь изомеров в соотношении 53:46.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.32 Гц, 3.01H) 1.46 (t, J=7.32 Гц, 3.56H) 2.44 (s, 3.45H) 2.52 (s, 2.99H) 3.79 (s, 3.49H) 3.79 (s, 2.79H) 4.05–4.13 (m, 4.44H) 7.80 (s, 1.09H) 7.82 (s, 0.86H).

ЖХ-МС: время удерживания 0.80 мин; 169 m/z (M⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/00% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



Метил 1-этил-5-йодо-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат.

В 100 мл круглой колбе смесь метил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата и метил 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1.539 г, 9.15 ммоль) растворяли в безводном THF (44 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C, затем по каплям вводили 2.0М раствор н-бутил-лития в пентане (5.49 мл, 10.98 ммоль). Оранжевый раствор при -78°C погружали в ванну со смесью ацетонитрил/CO₂ при -44°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор йода (2.55 г, 10.07 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) через канюлю в течение примерно 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин после добавления йода, затем убирали холодную ванну и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь осаждали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водным насыщенным раствором хлорида аммония, отмывали водным раствором сульфата натрия и повторно насыщенным водным раствором хлорида аммония, а затем соевым раствором. Раствор продукта высушивали над сульфатом магния и летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя. Сырой продукт выделяли в виде янтарного масла (примерно 2.1 г). Указанное соединение (R_f=0.66 в смеси 50% этилацетата/гексан на ТСХ пластинках фирмы Analtech Uniplat, покрытых силикагелем GHLF 250 микрон) выделяли хроматографией на силикагеле. Сырую смесь адсорбировали на 5.5 г силикагеля с помощью дихлорметана и хроматографировали на колонке, заполненной суспензией 55.9 г силикагеля в смеси 10% этилацетата в гексане. Элюировали 10% этилацетатом в гексане, затем ступенчатым градиентом 15, 20, 30, 40, 50% и в конце 70% этилацетатом в гексане, что позволило получить очищенный продукт и разделить компоненты сырой смеси.

Указанное соединение (424 мг, 30%) выделяли в виде почти бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.17 Гц, 3H) 2.45 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.24 (q, J=7.32 Гц, 2H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.19 мин; 295 m/z (M⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/00% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

CC1=CN(C)C(=O)C1C2=C(C3=CC=C(C=C3)OC)C4=C(C5=CC=C(C=C5)C(=O)O)N2C6=CC=CC=CC6

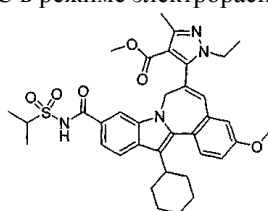
- 94 -

комнатной температуре для получения 151 мг желтого твердого вещества со слабым налетом олова. Продукт титровали добавлением от 1.5 до 2 мл дихлорметана и нескольких миллилитров гексана. Суспензию нагревали с обратным холодильником, затем оставляли охлаждаться.

Продукт в виде бледно-желтого аморфного твердого вещества фильтровали, споласкивали гексаном и высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 114.7 мг указанного соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.60 (s, 3H) 0.88 (t, $J=7.02$ Гц, 1H) 1.19-1.33 (m, 3H) 1.34-1.58 (m, 3H) 1.79 (d, $J=8.85$ Гц, 2H) 1.96 (s, 1H) 2.08 (s, 3H) 2.51 (s, 3H) 2.86 (t, $J=1.60$ Гц, 1H) 3.41-3.71 (m, 3H) 3.73-3.89 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.49 (s, 6H) 4.70 (d, $J=12.21$ Гц, 1H) 4.96 (d, $J=12.21$ Гц, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.54 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.76 (dd, $J=8.39, 1.37$ Гц, 1H) 7.89 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.95 (s, 1H).

ЖХ-МС: время удерживания 87 мин; 552 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



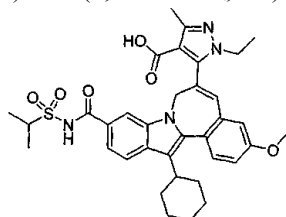
1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-этил-3-метил-, метиловый эфир.

7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоновую кислоту, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(метокси-карбонил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси- (109.4 мг, 0.198 ммоль) суспендировали в дихлорметане (2 мл) и в реакцию вводили пропан-2-сульфонамид (82 мг, 0.666 ммоль) и DMAP (77.8 мг, 0.637 ммоль). После введения DMAP реакционная смесь превращалась в гомогенный желтый раствор. В реакцию вводили EDC (57.7 мг, 0.301 ммоль), помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно отмывали 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме для получения 128 мг продукта в виде желтой пены.

^1H ЯМР анализ показал присутствие этилацетата и примерно 0.24 эквивалентов пропан-2-сульфонамидного реагента. Материал использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: время удерживания 1.84 мин; 657 m/z (MH^+). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0.66 (s, 2H) 0.79-0.94 (m, 2H) 1.28-1.39 (m, 2H) 1.45-1.49 (m, 6H) 1.50-1.56 (m, 1H) 1.79 (d, $J=8.85$ Гц, 2H) 1.96 (s, 2H) 2.05-2.11 (m, 2H) 2.26 (s, 7 H, H_2O пик) 2.49 (s, 3H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.38-3.71 (m, 4H) 3.74-3.88 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.08 (m, 1H) 4.69 (d, $J=15.26$ Гц, 1H) 4.94 (d, $J=12.51$ Гц, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.75$ Гц, 1H) 7.08 (dd, $J=8.70, 2.59$ Гц, 1H) 7.38 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.53 (d, $J=8.55$ Гц, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.89 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 8.30 (s, 1H).



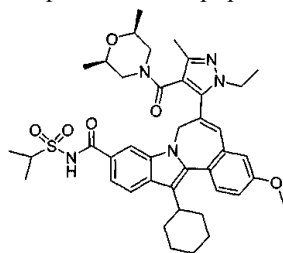
1H-Пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-этил-3-метил-, метиловый эфир.

1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-этил-3-метил-, метиловый эфир (127 мг, 0.193

ммоль) растворяли в THF (3 мл) и в раствор вводили метанол (3 мл). Гидроксид натрия (3 мл, 3.00 ммоль, 1.0N водный раствор) вводили в гомогенный желтый раствор реакции. Реакционная смесь становилась розово-красной после завершения добавления раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, и смесь становилась прозрачным розовым раствором. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. ВЭЖХ анализ после 40 ч выявил 78% конверсии продукта. Гидроксид натрия (1.0 мл, 1.00 ммоль, 1.0N водный раствор) вводили в реакцию и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния в вакууме с помощью роторного выпаривания в ванне при температуре окружающей среды. Розовый остаток твердого вещества разделяли между этилацетатом и 1.0N водным раствором соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и отмывали последовательно 1.0N водным раствором соляной кислоты и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли в вакууме для получения желтого твердого вещества, которое высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 108 мг указанного соединения в виде аморфного желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.71 (s, 3H) 0.81-0.94 (m, 2H) 0.96-1.20 (m, 3H) 1.23-1.27 (m, 3H) 1.27-1.37 (m, 3H) 1.41 (t, $J=7.17$ Гц, 6H) 1.45-1.53 (m, 2H) 1.60-1.73 (m, 1H) 1.77 (d, $J=11.90$ Гц, 2H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.04-2.08 (m, 1H) 2.47 (s, 2H) 2.77-2.89 (m, 1H) 3.43-3.69 (m, 4H) 3.70-3.86 (m, 2H) 3.99-4.06 (m, 2H) 4.61 (d, $J=10.07$ Гц, 1H) 4.95 (d, $J=13.73$ Гц, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.94 (d, $J=2.44$ Гц, 1H) 7.03-7.10 (m, 1H) 7.42 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 7.47-7.54 (m, 1H) 7.79-7.91 (m, 2H) 8.76 (s, 1H).

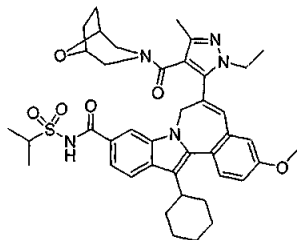
ЖХ-МС: время удерживания 1.50 мин; 643 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]]-амино]карбонил]-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-этил-3-метил- (61.1 мг, 0.095 ммоль) растворяли в DMF (948 мкл) и в реакцию вводили HATU (80 мг, 0.210 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь вводили DMAP (36.7 мг, 0.300 ммоль) с последующим добавлением аминного реагента (2R,6S)-2,6-диметилморфолин (35.2 мкл, 0.284 ммоль). Прозрачный желтый раствор помещали в атмосферу азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 2 мл и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19мм×100мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 50% растворителя А/50% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 25 мин при длительности анализа 30 мин с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составляло от 16.16 до 17.47 мин. Фракции продукта объединяли и летучие компоненты удаляли в вакууме с помощью роторного испарителя. Указанное соединение высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 36.3 мг желтого аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.68 (s, 4H) 0.75-0.93 (m, 2H) 1.05 (s, 1H) 1.30-1.45 (m, 6H) 1.51 (dd, $J=21.82$, 6.26 Гц, 7H) 1.79 (d, $J=10.68$ Гц, 2H) 1.89-2.02 (m, 3H) 2.03-2.16 (m, 3H) 2.26 (s, 12H) 2.88 (t, $J=10.68$ Гц, 1H) 2.95-3.31 (m, 3H) 3.34-3.75 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.03-4.11 (m, 1H) 4.17 (s, 2H) 4.57 (d, $J=14.65$ Гц, 1H) 4.87 (d, $J=15.56$ Гц, 1H) 6.74-6.86 (m, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.12 (d, $J=7.02$ Гц, 1H) 7.58 (d, $J=8.54$ Гц, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.90 (d, $J=8.24$ Гц, 1H) 10.66 (s, 1H).

ЖХ-МС: время удерживания 1.93 мин; 740 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/0% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.

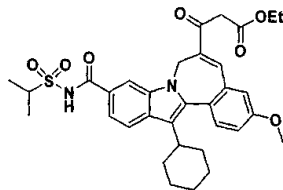


7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-3-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-.

1Н-Пиразол-4-карбоновую кислоту, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-этил-3-метил- (45.8 мг, 0.071 ммоль) растворяли в DMF (710 мкл) в реакцию вводили НАТУ (62.7 мг, 0.165 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакцию вводили DMAP (37.1 мг, 0.304 ммоль) с последующим добавлением аминового реагента 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорида (23.3 мг, 0.156 ммоль). Реакционную смесь снова помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. Продукт очищали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu с использованием программного обеспечения Discovery VP, сопряженного с блоком управления SCL-10A, автосэмплером SIL-10A и коллектором фракций FRC-10A. Объем реакционной смеси доводили до 2 мл и очищали на колонке Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм и измерения проводили с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 25 мл/мин, градиент от 50% растворителя А/50% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 25 мин при времени анализа 35 минут с помощью системы растворителей: %А = 10% ацетонитрила, 90% воды, 0.1% TFA, %В = 90% ацетонитрила, 10% воды, 0.1% TFA. Время удерживания продукта составляло от 14.77 до 15.57 мин. Летучие компоненты удаляли из фракций продукта в вакууме с помощью роторного испарителя. Указанное соединение высушивали в вакууме при комнатной температуре для получения 28.2 мг желтого аморфного твердого вещества.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.68 (s, 1H) 1.14-1.30 (m, 2H) 1.32-1.55 (m, 11H) 1.55-1.72 (m, 3H) 1.80 (t, J=10.68 Гц, 2H) 1.90-2.02 (m, 2H) 2.11 (s, 12H) 2.19-2.34 (m, 4H) 2.85 (t, J=11.75 Гц, 1H) 2.98 (d, J=1 1.90 Гц, 1H) 3.13 (s, 1H) 3.25-3.68 (m, 2H) 3.74-3.91 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 1H) 4.19 (d, J=27.77 Гц, 2H) 4.55 (d, J=14.95 Гц, 1H) 4.80 (d, J=14.65 Гц, 1H) 5.03 (s, 0.15H) 6.82 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.11 (dd, J=8.70, 2.59 Гц, 1H) 7.54 (d, J=8.55 Гц, 1H) 7.62 (d, J=7.63 Гц, 2H) 7.81-8.01 (m, 1H) 10.51 (s, 1H).

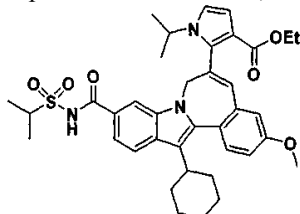
ЖХ-МС: время удерживания 1.79 мин; 738 m/z (МН⁺). Данные ЖХ записывали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS, оснащенном колонкой Phenomenex-Luna 10u C18 3.0×50мм с помощью детектора SPD-10AV UV-Vis при длине волны детектирования 220 нм. Условия элюирования: скорость потока 5 мл/мин, градиент от 100% растворителя А/00% растворителя В до 0% растворителя А/100% растворителя В, градиент времени 3 мин, время удерживания 1 мин и длительность анализа 4 мин, при этом растворителем А являлась смесь 5% ацетонитрила/95% воды/10мМ ацетата аммония и растворителем В являлась смесь 5% воды/95% ацетонитрила/10мМ ацетата аммония. Данные МС определяли с помощью масс-спектрометра Micromass Platform LC в режиме электрораспыления.



7Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-пропановая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-бета-оксо-, этиловый эфир.

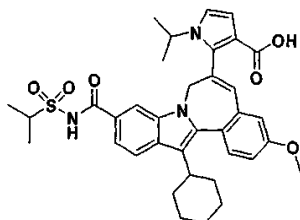
К перемешанному раствору 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-карбоновой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]- (4 г, 7.45 ммоль) в THF (20 мл) вводили CDI (1.151 г, 7.10 ммоль) и смесь нагревали при 45°C в течение 0.5 ч, после чего реакционную смесь охлаждали.

дали и переводили в суспензию хлорида магния (1.419 г, 14.91 ммоль) и этиламалоната калия (2.54 г, 14.91 ммоль) в THF (15 мл). Дополнительно вводили THF (40 мл) для растворения образующегося осадка. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре и затем нагревали при 60°C в течение ночи. Рхп смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, отмывали 1N раствором HCl, соевым раствором, а затем высушивали (Mg₂SO₄). Сырой продукт очищали на колонке Thomson 160 г (MeOH/DCM: 0-25%) для получения продукта в виде красноватого твердого вещества (3.8 г, 84%). метод ЖХ-МС: начальное %B:0; конечное %B:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.418 мин, m/z 607 (MН⁺).



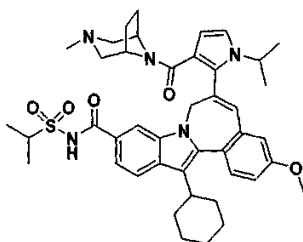
1H-пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-, этиловый эфир.

В раствор 7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-пропановой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-бета-оксо-, этилового эфира (0.8 г, 1.055 ммоль) в THF (3 мл) по каплям вводили пропан-2-амин (0.624 г, 10.55 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (10.03 мг, 0.053 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и вводили 1,2-дибромэтил ацетат (0.337 г, 1.371 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и затем вводили гидрид натрия (0.051 г, 2.110 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и отмывали ледяным раствором HCl (1N), соевым раствором и высушивали (MgSO₄). Сырой продукт очищали на колонке Biotage 25M, (EtOAc/гексан: 5-100%) для получения соединения в виде бежевой пены (0.26 г, 35%). Метод ЖХ/МС: Начальное %B:0; Конечное %B:100; Градиент времени: 3 мин; Время остановки: 4 мин; Скорость потока: 4 мл/мин; Длина волны: 220; Растворитель А: 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% Трифторуксусная кислота; Растворитель В: 10% H₂O/ 90% MeOH / 0.1% трифторуксусная кислота; Колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.631 мин, m/z 672 (MН⁺).



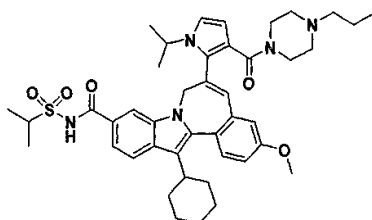
1H-пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-.

В раствор 1H-пиррол-3-карбоновой кислоты, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-, этилового эфира (80 мг, 0.119 ммоль) в THF (2 мл) вводили триметилсиланолат калия (45.8 мг, 0.357 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин и вводили следующую порцию триметилсиланолата (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и разбавляли EtOAc, отмывали холодным 1N раствором HCl, соевым раствором, высушивали (MgSO₄), и удаляли растворитель для получения кислоты в виде бежевого твердого вещества (71 мг, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8.80 (1H, br. s.), 7.81-7.89 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.45-7.52 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=6.29 Гц), 7.03 (1H, dd, J=8.69, 2.64 Гц), 6.93 (1H, d, J=2.27 Гц), 6.47-6.76 (3H, m), 4.98 (1H, d, J=13.85 Гц), 4.61 (1H, d, J=14.60 Гц), 3.97-4.07 (1H, m), 3.89 (1H, s), 3.34-3.52 (1H, m), 2.73-2.89 (1H, m), 1.87-2.12 (4H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 0.81-1.55 (19 H, m). Метод ЖХ/МС: начальное %B:0; конечное %B:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH/ 90% H₂O/0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H₂O/90% MeOH /0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.503 мин, m/z 644 (MН⁺).

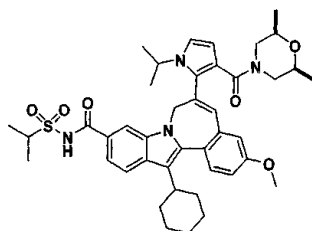


13-Циклогексил-6-(1-изопропил-3-(3-метил-3,8-дизабикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-1H-пиррол-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид.

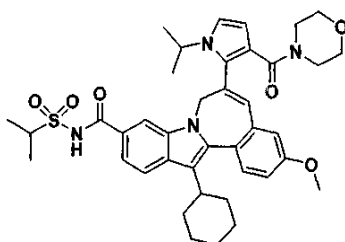
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7.87 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.78 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.06$ Гц), 7.54 (1H, d, $J=8.31$ Гц), 7.02-7.09 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=2.77$ Гц), 6.83 (1H, br. s.), 6.69 (1H, br. s.), 6.48 (1H, br. s.), 4.91 (1H, d, $J=15.36$ Гц), 4.55 (1H, d, $J=15.61$ Гц), 4.48 (1H, br. s.), 4.01-4.13 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.58 (1H, br. s.), 3.12 (1H, br. s.), 2.78-2.92 (1H, m), 1.70-2.34 (14 H, m), 1.13-1.68 (16 H, m), 1.05 (1H, br. s.), 0.52 (1H, br. s.), -0.30 (1H, br. s.). Метод ЖХ/МС: начальное %В:0; конечное %В:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.331 мин, m/z 752 (MH^+).



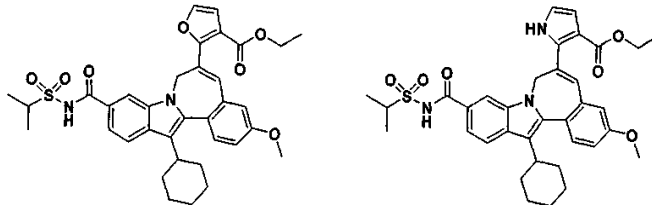
13-Циклогексил-6-(1-изопропил-3-(4-пропилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиррол-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7.87 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.79 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.31$ Гц), 7.53 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.05 (1H, dd, $J=8.69, 2.64$ Гц), 6.90 (1H, d, $J=2.52$ Гц), 6.78 (1H, br. s.), 6.68 (1H, s), 6.32 (1H, d, $J=2.27$ Гц), 4.91 (1H, d, $J=14.60$ Гц), 4.55 (2H, d, $J=14.86$ Гц), 3.99-4.50 (2H, m), 3.95-4.32 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.70-3.19 (5 H, m), 1.86-2.16 (8 H, m), 1.67-1.84 (2H, m), 1.09-1.64 (18 H, m), 0.65-0.83 (3H, m). Метод ЖХ/МС: начальное %В:0; конечное %В:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.330 мин, m/z 754 (MH^+).



13-Циклогексил-6-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-1-изопропил-1H-пиррол-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7H-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7.87-7.93 (1H, m), 7.75 (1H, br. s.), 7.44-7.66 (2H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 6.90 (1H, br. s.), 6.83 (1H, br. s.), 6.64 (1H, br. s.), 6.37 (1 H, br. s.), 4.90 (0 H, d, $J=14.86$ Гц), 4.57 (1 H, s), 4.31-4.50 (1 H, m), 4.05-4.16 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 3.85-3.92 (1 H, m), 2.70-3.74 (5 H, m), 1.84-2.25 (7 H, m), 1.66-1.84 (2 H, m), 0.97-1.66 (20 H, m), 0.53-0.93 (5 H, m); Метод ЖХ/МС: начальное %В:0; конечное %В:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.550 мин, m/z 741 (MH^+).



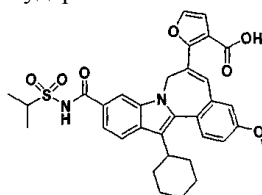
13-циклогексил-6-(1-изопропил-3-(морфолин-4-карбонил)-1Н-пиррол-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 10.21 (1H, br. s.), 7.92 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.84 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.31$ Гц), 7.56 (1H, d, $J=8.81$ Гц), 7.09 (1H, dd, $J=8.69, 2.64$ Гц), 6.90 (1H, d, $J=2.77$ Гц), 6.82 (1H, br. s.), 6.69 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=2.52$ Гц), 4.94 (1H, d, $J=14.86$ Гц), 4.56 (1H, d, $J=15.11$ Гц), 4.38 (1H, br. s.), 4.02-4.12 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.58-4.14 (2H, m), 2.53-3.28 (6 H, m), 1.95 (1H, br. s.), 1.88-2.30 (4H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.08-1.64 (16 H, m).



3-Фуранкарбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-, этиловый эфир.

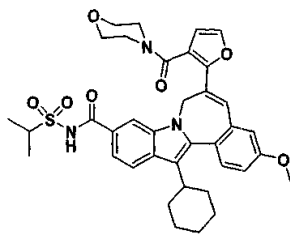
1Н-Пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-, этиловый эфир.

В раствор исходной 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-пропановой кислоты, 13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-бета-оксо-, этилового эфира (1.200 г, 1.978 ммоль) в THF (20 мл) вводили 1,2-дибромэтил ацетат в THF (0.26 М, 9.13 мл, 2.373 ммоль). NH_3 барботировали через смесь в течение 10 мин, и реакционную смесь содержали в атмосфере аммиака (1 атм) в течение ночи. Затем смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и отмывали холодным 0.5 N раствором HCl (3 \times) и соевым раствором. Органический слой затем высушивали (MgSO_4) и фильтровали, после чего фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке Biotage 40M (EtOAc/гексан от 0 до 100%) для получения желтого твердого вещества, которое далее очищали препаративной ВЭЖХ для получения указанного фурана (65 мг, 5%) и указанного пиррола (145 мг, 11%). Фурановый продукт: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 8.10 (1H, s), 7.90 (1H, d $J=8.56$ Гц), 7.81 (1H, s), 7.49-7.63 (3H, m), 7.05-7.18 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=2.01$ Гц), 5.93 (1H, d, $J=14.35$ Гц), 4.28-4.47 (3H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.79-2.96 (1H, m), 1.86-2.23 (4H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 1.44 (6 H, d, $J=6.80$ Гц), 1.35 (3H, t, $J=7.05$ Гц), 1.27-1.60 (4H, m). Метод ЖХ-МС: начальное %B:0; конечное %B:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель A: 10% MeOH/90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота; растворитель B: 10% H_2O /90% MeOH/0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6 \times 50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.736 мин, m/z 631 (MH^+). Пирроловый продукт: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 11.02 (1H, br. s.), 8.03 (1H, br. s.), 7.84 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.81 (1 H, s), 7.47-7.56 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.58-6.64 (2H, m), 5.44 (1H, d, $J=17.63$ Hz), 4.51 (1 H, d, $J=14.10$ Гц), 4.18-4.35 (2 H, m), 3.87 (3H, s), 3.81-3.97 (1H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 1.86-2.20 (4H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 1.12-1.55 (13H, m). Метод ЖХ-МС: начальное %B:0; конечное %B:100; времени: 3 мин; Время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель A: 10% MeOH/90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота; растворитель B: 10% H_2O /90% MeOH /0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6 \times 50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.475 мин, m/z 630 (MH^+).



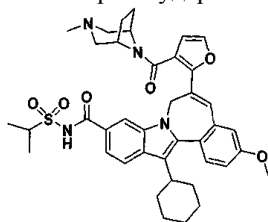
3-Фуранкарбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-.

В смесь 3-фуранкарбоновой кислоты, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-, этилового эфира (63 мг, 0.100 ммоль) и триметилсиланолата калия (128 мг, 0.999 ммоль) вводили THF (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Разбавляли EtOAc и отмывали холодным 1N раствором HCl, а затем высушивали (MgSO_4) и растворители удаляли для получения кислоты (48 мг, 80%). Метод ЖХ-МС: начальное %B:0; конечное %B:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель A: 10% MeOH / 90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота; растворитель B: 10% H_2O / 90% MeOH /0.1% трифторуксусная кислота; Колонка: XBridge 4.6 \times 50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.558 мин, m/z 603 (MH^+).

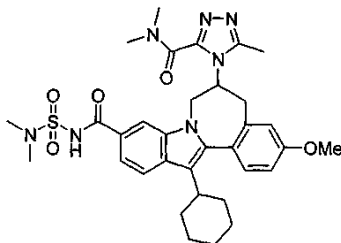


13-Циклогексил-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фуран-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8.08 (1H, d, $J=1.01$ Гц), 7.86 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.66 (1H, dd, $J=8.44, 1.38$ Гц), 7.49 (1H, d, $J=8.56$ Гц), 7.40 (1H, d, $J=1.76$ Гц), 7.33 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=8.56, 2.77$ Гц), 6.96 (1H, d, $J=2.52$ Гц), 6.48 (1H, d), 5.23 (1H, d), 4.40 (1H, d), 3.99-4.18 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.79-3.95 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 1.86-2.13 (4H, m), 1.14-1.83 (12 H, m); метод ЖХ-МС: начальное %В:0; конечное %В:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH/90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H_2O / 90% MeOH/0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.276 мин, m/z 711 (MH^+).



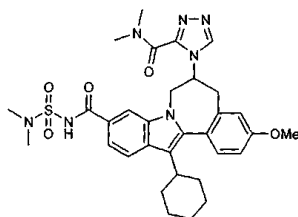
13-Циклогексил-6-(3-(3-метил-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-карбонил)фуран-2-ил)-1Н-пиррол-2-ил)-3-метокси-N-(изопропилсульфонил)-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид. Метод ЖХ-МС: начальное %В:0; конечное %В:100; градиент времени: 3 мин; время остановки: 4 мин; скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220; растворитель А: 10% MeOH / 90% H_2O /0.1% трифторуксусная кислота; растворитель В: 10% H_2O / 90% MeOH /0.1% трифторуксусная кислота; колонка: XBridge 4.6×50 мм S5. ЖХ-МС: время удерживания 3.503 мин, m/z 644 (MH^+).



5Н-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимид, 13-циклогексил-6-[3-[(диметиламино)карбонил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-6,7-дигидро-3-метокси-.

В смесь этандиамида, N-[13-циклогексил-10-[[[(диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-6,7-дигидро-3-метокси-5Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-N,N-диметил- (19.9 мг, 0.033 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0°C в атмосфере N_2 вводили пентахлорид фосфора (20.4 мг, 0.098 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем добавляли ацетилгидразин (7.25 мг, 0.098 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 21 ч. В смесь добавляли следующие 14.5 мг (0.196 ммоль) ацетилгидразина, выпаривали до сухого состояния, добавляли PhCH_3 (1 мл) и далее перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выпаривали. Остаток разбавляли MeOH и очищали с помощью Shimadzu-VP препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ для получения TFA соли этого продукта с помощью метода разделения: растворитель А = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA, растворитель В = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA, начальное %В = 60, конечное %В = 90, градиент времени = 10 мин, время остановки = 12 мин, скорость потока = 30 мл/мин, колонка: Xterra Prep MS C18 5u 30×50мм, сбор фракций: 7.02-7.62 мин. (УФ определение при 220 нм) метод ЖХ-МС проводили с помощью Shimadzu-VP при УФ детектировании при 220 нм и Waters Micromass. Метод ВЭЖХ: растворитель А = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA, растворитель В = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA, начальное %В = 0, конечное %В = 100, градиент времени = 2 мин, время остановки = 3 мин, скорость течения = 5 мл/мин, колонка: Xterra MS C18 S7 3.0×50мм; (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 648.41, ВЭЖХ R_t = 1.787 мин. Метод ВЭЖХ: растворитель А = 5% MeCN-95% H_2O -10 mM NH_4OAc , растворитель В = 95% MeCN-5% H_2O -10 mM NH_4OAc , начальное %В = 0, конечное %В = 100, градиент времени = 2 мин, время остановки = 3 мин, скорость потока = 5 мл/мин, колонка: Phenomenex Lina C18 5um 3.0 ×50мм, (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 648.38, ВЭЖХ R_t = 1.260 мин. Аналитическую ВЭЖХ выполняли с помощью Shimadzu-VP

системы при УФ детектировании при 254 и 256 нм. Аналитическая ВЭЖХ: растворитель А = 5% MeCN-95% H₂O-0.1% TFA, растворитель В = 95% MeCN-5% H₂O-0.1% TFA, начальное %В = 10, конечное %В = 100, градиент времени = 10 мин, время остановки = 20 мин, скорость потока = 1 мл/мин, колонка: Waters Sunfire C-18, 4.6×150 мм, 3.5 μm; R_t = 10.46 мин; колонка: Waters Xbridge Phenyl 4.6×150 мм, 3.5 μm; R_t = 9.42 мин.



5H-Индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[3-[(диметиламино)карбонил]-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-6,7-дигидро-3-метокси-.

Этот образец готовили аналогично описанному способу с помощью формилгидразина в качестве агента присоединения. Очищали с помощью Shimadzu-VP препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ для получения соли TFA продукта с помощью метода разделения: растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, начальное %В = 40, конечное %В = 90, градиент времени = 10 мин, время остановки = 12 мин, скорость потока = 30 мл/мин, колонка: Xterra Prep MS C18 5u 30×50мм, сбор фракций: 9.57-9.99 мин. (UV определение при 220 нм). Метод ЖХ-МС выполняли с помощью Shimadzu-VP системы при УФ детектировании при 220 нм Waters Micromass. метод ВЭЖХ: растворитель ^А = 10% MeOH -90% H₂O -0.1% TFA, растворитель ^В = 90% MeOH-10% H₂O -0.1% TFA, начальное %В = 0, Конечное %В = 100, градиент времени = 2 мин, время остановки = 3 мин, скорость потока = 5 мл/мин, колонка: Xterra MS C18 S7 3.0×50 мм; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 634.45, ВЭЖХ R_t = 1.785 мин. Аналитическую ВЭЖХ выполняли с помощью Shimadzu-VP системы с УФ детектированием при 254 нм и 256 нм. Аналитический ВЭЖХ метод: растворитель ^А = 5% MeCN-95% H₂O-0.1% TFA, растворитель ^В = 95% MeCN-5% H₂O-0.1% TFA, начальное %В = 10, конечное %В = 100, градиент времени = 10 мин, время остановки = 20 мин, скорость потока = 1 мл/мин, колонка: Waters Sunfire C-18, 4.6×150 мм, 3.5 μm; R_t = 10.33 мин; колонка: Waters Xbridge Phenyl 4.6×150 мм, 3.5 μm; R_t = 9.44 мин.

Биологические способы

Соединения продемонстрировали активность против белка NS5B вируса гепатита С (HCV), что было определено в следующих анализах РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гепатита С (HCV).

Клонирование, экспрессия и очистка белка NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гепатита С (HCV). кДНК, кодирующую белок NS5B HCV генотипа 1b, клонировали в экспрессионный вектор pET21a. Белок экспрессировали с усечением 18 аминокислот на С-конце для повышения растворимости. Компетентные клетки E. Coli BL21(DE3) использовали для экспрессии белка. Культуры выращивали при 37°C в течение ~4 ч до тех пор, пока оптическая плотность культур не достигла 2.0 при 600 нм. Культуры охлаждали до 20°C и индуцировали 1мМ IPTG. Свежеприготовленный раствор ампицилина добавляли до конечной концентрации 50 мкг/мл и клетки росли в течение ночи при 20°C.

Для очистки клеточную массу (3 л) лизировали для получения 15-24 мг очищенного белка NS5B. Лизирующий буфер состоял из 20 мМ Трис-НСl, pH 7.4, 500 мМ NaCl, 0.5% тритон X-100, 1мМ DTT, 1 мМ EDTA, 20% глицерола, 0.5 мг/мл лизоцима, 10 мМ MgCl₂, 15 мкг/мл деоксирибонуклеазы I и ингибирующего протеазу препарата в виде таблеток Complete TM (фирма Roche). После добавления лизирующего буфера замороженную клеточную массу ресуспендировали с помощью гомогенизатора тканей. Аликвоты лизата подвергали обработке ультразвуком на льду с помощью микронасадки, присоединенной к ультразвуковому аппарату Branson, для снижения вязкости образца. Разрушенный ультразвуком лизат центрифугировали при 100,000 г в течение 1 ч при 4°C и фильтровали через 0.2 мкм фильтрующий элемент (Corning).

Белок очищали с помощью трех последовательных стадий хроматографии.

Гепарин-Сефароза CL-6В, поли(U)-Сефароза 4В и Hitrap SP-Сефароза (Pharmacia). Буферы для хроматографии были идентичными лизирующему буферу, но не содержали лизозим, деоксирибонуклеазу I, MgCl₂ или ингибитор протеазы, и концентрацию NaCl буфера регулировали согласно требованиям для загрузки белка в колонку. Каждую колонку элюировали градиентом NaCl от 5-50 объемов колонки в зависимости от типа колонки. После конечной стадии хроматографии полученная чистота энзима составляла более 90% на основе SDS-PAGE анализа. Фермент алиquotировали и хранили при -80°C.

Стандартный ферментный анализ белка NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гепатита С (HCV). Анализы РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гепатита С (HCV) генотипа 1b выполняли в конечном объеме 60 мкл в 96-ячеечных планшетах (Costar 3912). Буфер анализа состоял из 20 мМ Hepes, pH 7.5, 2.5 мМ KCl, 2.5 мМ MgCl₂, 1 мМ дитиотреитола (DTT), ингибитора 1.6 U РНКазы (Promega N2515), 0.1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Promega R3961) и 2 % глицеро-

ла. Все соединения последовательно разбавляли (3-кратно) в диметилсульфоксиде (DMSO) и далее в воде таким образом, чтобы конечная концентрация DMSO в анализе составляла 2%. Фермент РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) вируса гепатита С (HCV) генотипа 1b использовали в конечной концентрации 28 нМ. PolyA матрицу использовали при конечной концентрации 6 нМ и биотинилированный праймер олиго-dT12 использовали при конечной концентрации 180 нМ. Матрица была получена коммерческим способом (Amersham 27-4110). Биотинилированный праймер был приготовлен Sigma Genosys. 3H-UTP использовали при 0.6 мКи (0.29 мкМ общего UTP). Реакции инициировали добавлением фермента, инкубированного при 30°C в течение 60 мин, и останавливали добавлением 25 мкл 50 мМ EDTA, содержащего SPA гранулы (4 мкг/мкл, Amersham RPNQ 0007). Планшеты становились красными на счетчике Top Count NXT фирмы Packard после >1 ч инкубирования при комнатной температуре.

Модифицированный ферментный анализ белка NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вируса гепатита С (HCV). Модифицированный анализ фермента выполняли главным образом как описано для стандартного ферментного анализа, за исключением следующего: биотинилированный олиго dT12 праймер был предварительно осажден на покрытых стрептавидином SPA гранулах путем смешивания праймера и гранул в буфере анализа и инкубирования при комнатной температуре в течение одного часа. Не связанный праймер удаляли после центрифугирования. Гранулы, связанные с праймером, ресуспендировали в 20 мМ HEPES буфера при pH 7.5 и использовали в анализе при конечной концентрации праймера 20 нМ и гранул 0.67 мкг/мкл. Порядок добавления в анализе: фермент (14 нМ) добавляли в разбавленное соединение с последующим добавлением смеси матрицы (0.2 нМ), 3H-UTP (0.6 мКи, 0.29 мкМ), и связанных праймером гранул для инициирования реакции; данные концентрации являлись конечными. Реакции протекали в течение 4 ч при 30°C.

IC₅₀ значения для соединений определяли с помощью семи разных [I]. IC₅₀ значения рассчитывали исходя из ингибирования с помощью формулы $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

Подготовка к проведению FRET анализа. Для выполнения основанного на FRET скрининга вируса гепатита С (HCV), использовали 96-ячеечные планшеты для культивирования клеток. FRET пептид (Anaspec, Inc.) (Taliani et al., Anal. Biochem 1996, 240, 60-67) содержит флуорофор, называемый донором, EDANS, на одном конца пептида и флуорофор, называемый акцептором, DABCYL, на другом конце. Флуоресценция пептида гасится межмолекулярным резонансным переносом энергии (RET) между донором и акцептором, но поскольку NS3 протеаза расщепляет пептид, продукты высвобождаются, результате чего RET гашение и флуоресценция донора становятся наблюдаемыми. Реагенты анализа готовили следующим образом: 5X реагента для лизиса культур Luciferase Promega (#E153A) разбавляли до 1X с помощью dH₂O, добавляли NaCl до конечной концентрации 150 мМ, FRET пептид разбавляли до конечной концентрации 20 мкМ из 2 мМ основного раствора.

Для приготовления планшетов несущие репликон вируса гепатита С (HCV) клетки, с репортерным геном люциферазой Renilla или без него, трипсинизировали и помещали в каждую ячейку 96-ячеечного планшета с титрованными пробными соединениями, добавленными в колонки от 3 до 12; колонки 1 и 2, содержащие контрольное соединение (ингибитор протеазы HCV) и нижний ряд, содержащий клетки без соединения. Планшеты затем помещали в CO₂ инкубатор при 37°C.

Анализ. После добавления пробных соединений, описанных выше (подготовка к проведению FRET анализа), в разное время планшеты вынимали и в каждую ячейку вносили раствор Alamar Blue (Trek Diagnostics, #00-100) для оценки цитотоксичности. После считывания на Cytoflour 4000 системе (PE Biosystems), планшеты промывали PBS и затем использовали для FRET анализа путем добавления 30 мкл реактива FRET пептид, описанного выше (подготовка к проведению FRET анализа) в каждую ячейку. Планшет затем помещали в систему Cytoflour 4000, установленную при излучении 340/эмиссии 490, автоматическом режиме для 20 циклов и планшет считывали в кинетическом режиме. Обычно, отношение сигнал/шум при анализе по конечной точке после считывания было, по меньшей мере, трехкратным. Или же, после считывания после добавления Alamar blue, планшеты промывали PBS, добавляли 50 мкл среды DMEM (с высоким содержанием глюкозы) без фенольного красного, и планшеты затем использовали для анализа люциферазы с помощью Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega, США).

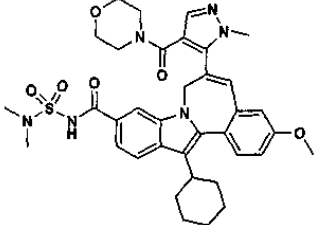
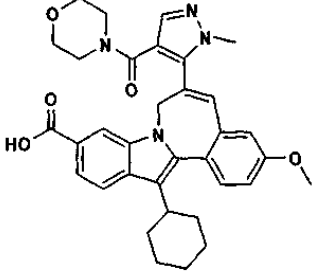
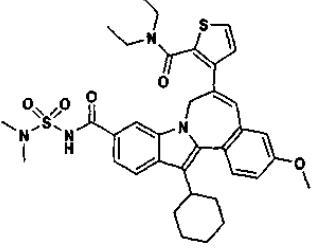
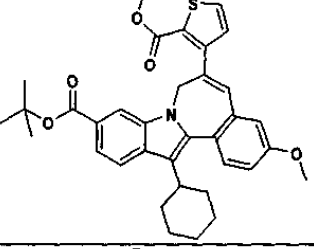
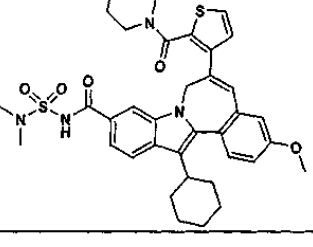
Анализ соединения проводили путем количественного определения относительного подавления репликации HCV и относительных величин цитотоксичности. Для расчета величин цитотоксичности, средние флуоресцентные сигналы Alamar Blue от контрольных ячеек устанавливали как 100% нетоксичность. Затем индивидуальные сигналы от каждой из ячеек с пробным соединением делили на средний контрольный сигнал и умножали на 100% для определения процента цитотоксичности. Для расчета величин подавления репликации HCV получали среднее фоновое значение от двух ячеек, содержащих самое высокое количество ингибитора протеазы HCV в конце периода анализа. Эти величины были аналогичны величинам, полученным из "необученных" Huh-7 клеток.

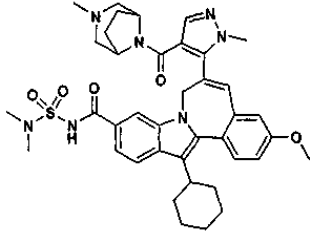
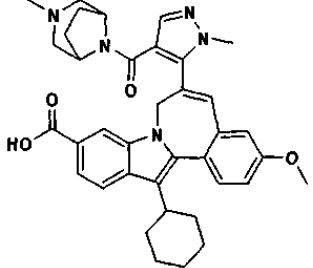
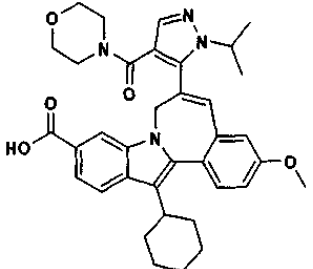
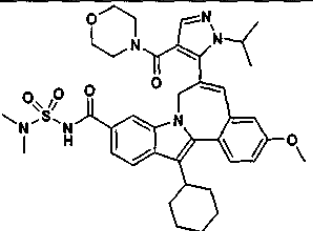
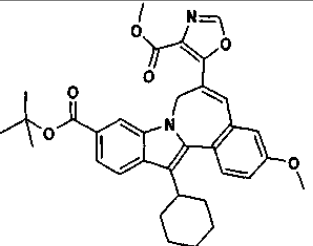
Фоновые значения затем вычитали из среднего сигнала, полученного от контрольных ячеек, и это число использовали как 100% активность. Затем индивидуальные сигналы от каждой из ячеек с пробным соединением разделяли на средние контрольные величины после вычитания фонового значения и умножали на 100% для определения процента активности. Величины EC₅₀ для титрования ингибитора протеа-

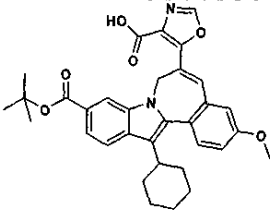
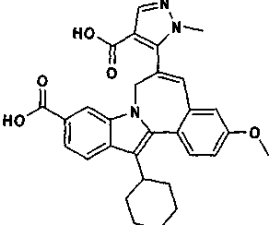
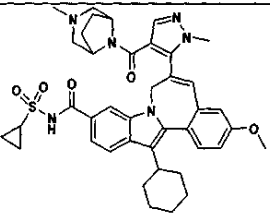
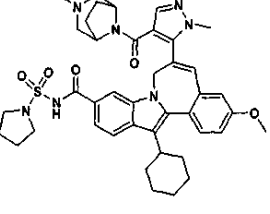
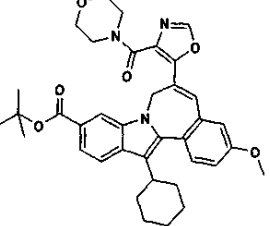
зы рассчитывали как концентрацию, которая вызывает снижение на 50% FRET или активность люциферазы. Два значения, полученные для планшета с соединением, процент цитотоксичности и процент активности использовали для определения целевых соединений для последующего анализа.

Примеры некоторых соединений представлены в табл. 1.

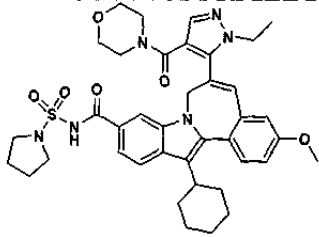
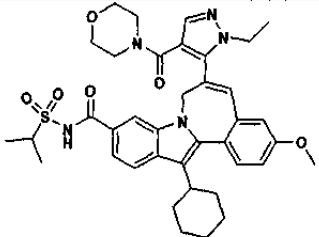
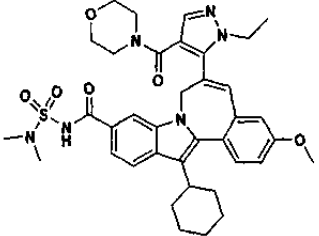
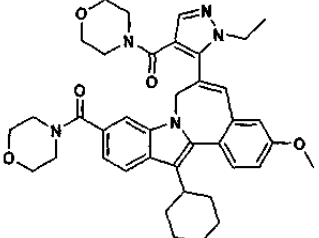
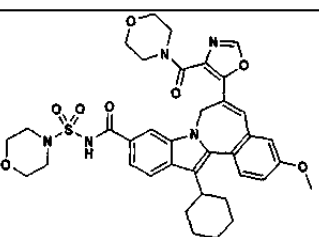
Таблица 1

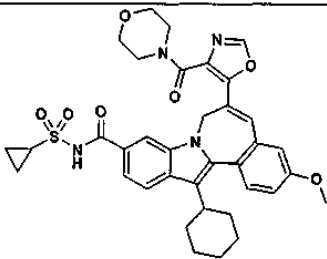
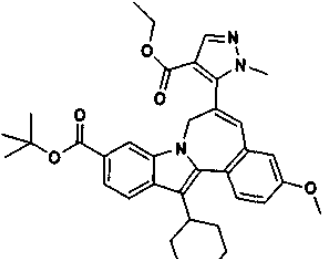
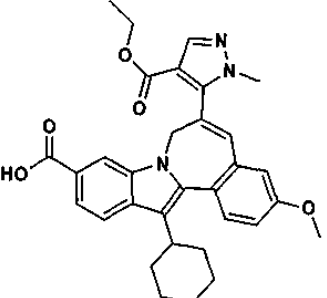
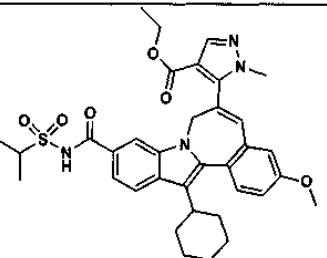
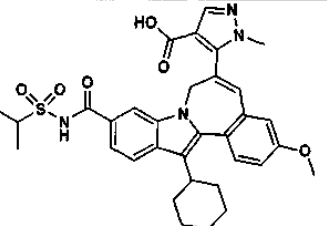
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | В | В |
|  | В | В |
|  | В | В |
|  | | |
|  | В | В |

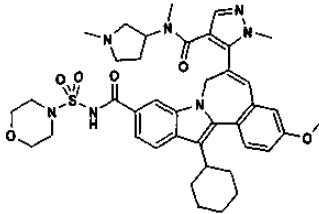
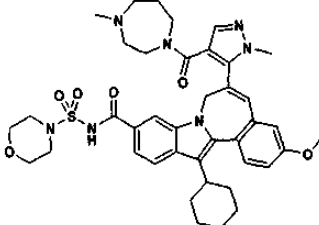
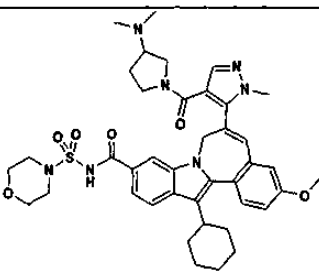
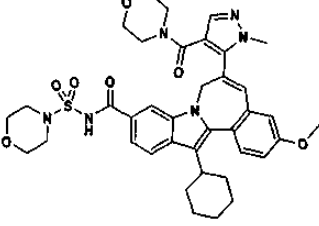
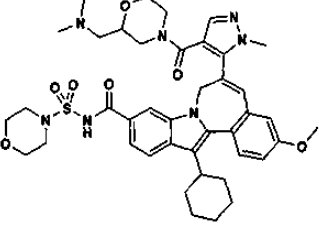
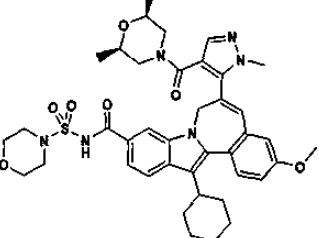
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | A | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | D | D |

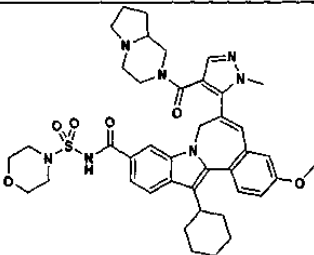
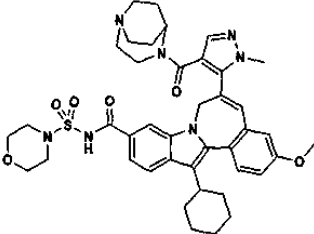
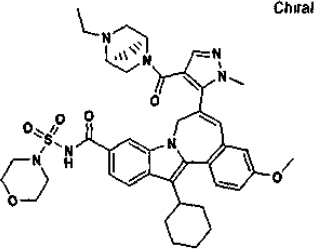
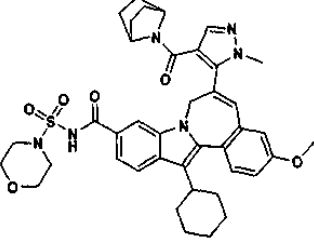
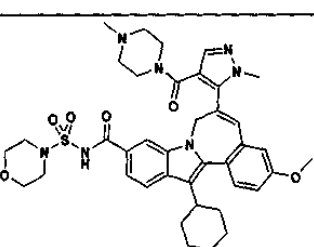
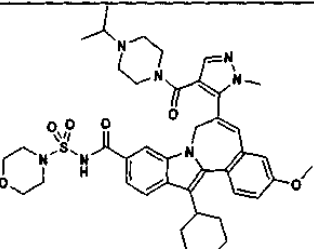
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | D | D |
|  | B | D |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | D | D |

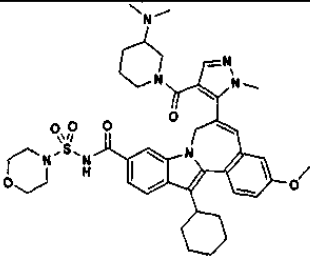
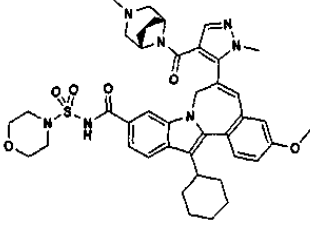
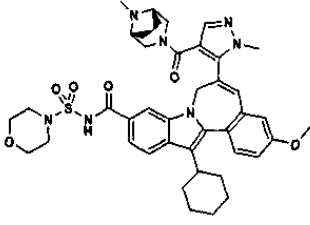
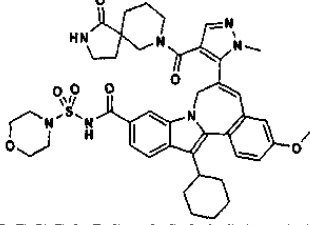
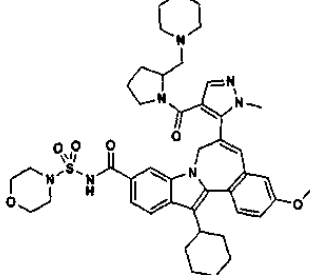
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |

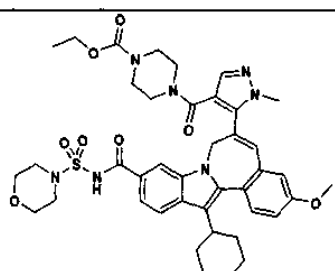
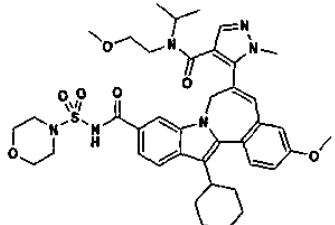
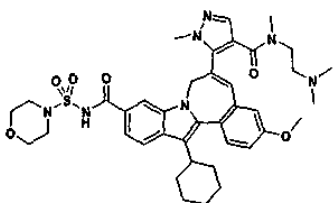
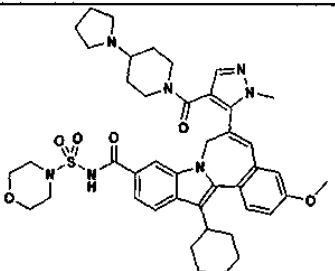
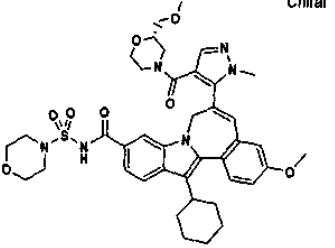
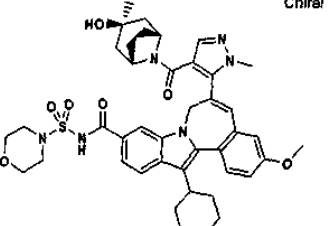
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | A | B |
|  | B | B |

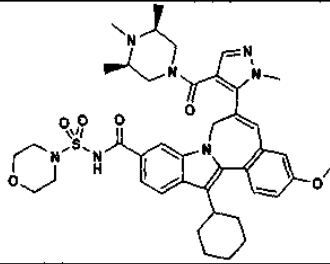
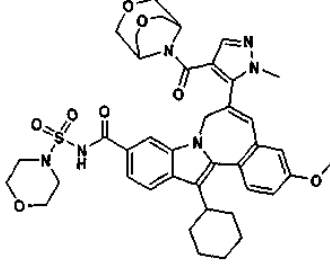
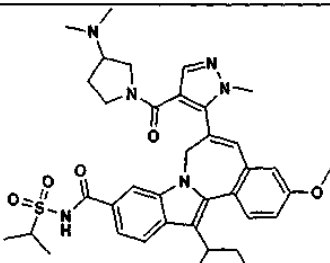
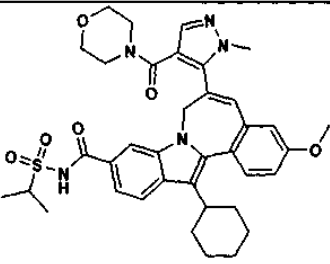
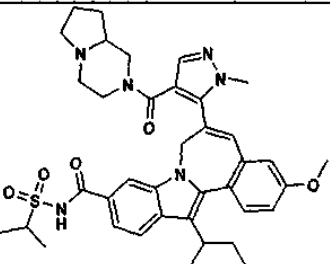
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | D | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | |

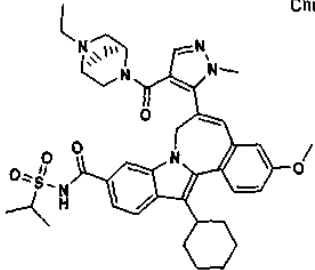
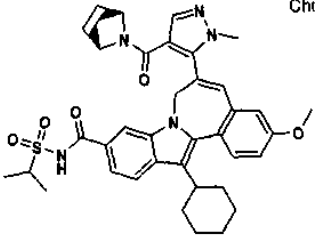
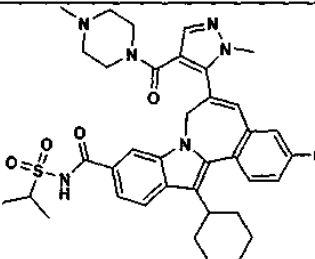
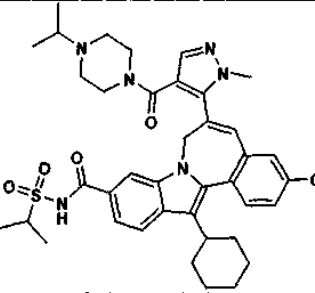
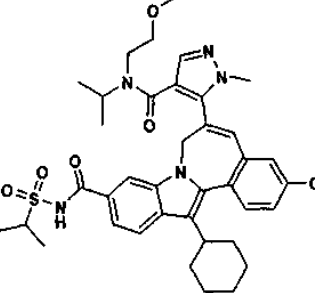
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | C | B |
|  | B | B |
|  | C | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

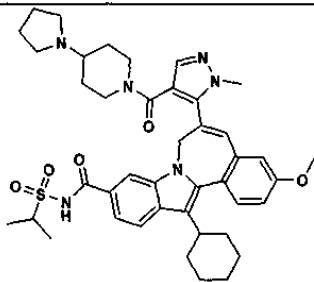
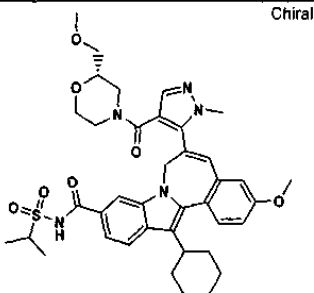
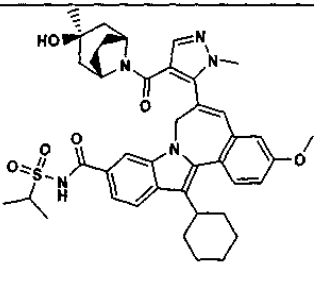
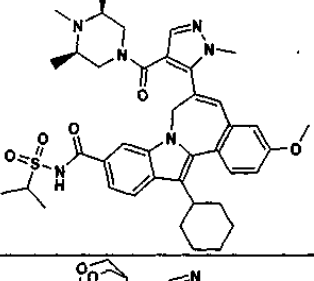
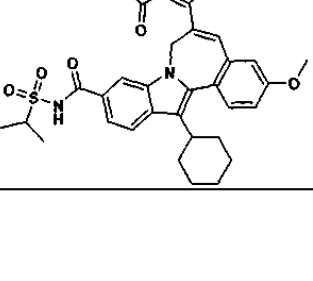
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

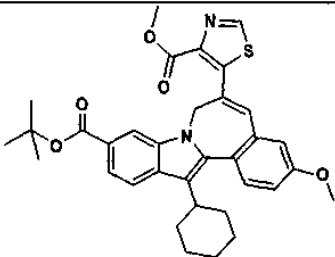
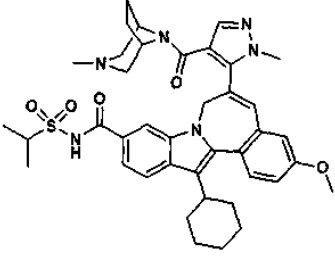
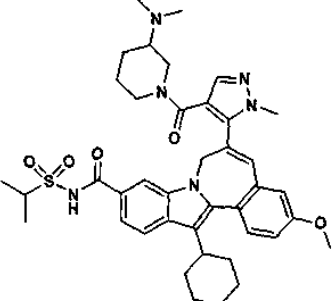
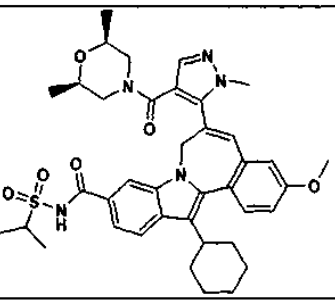
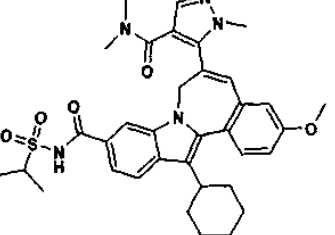
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

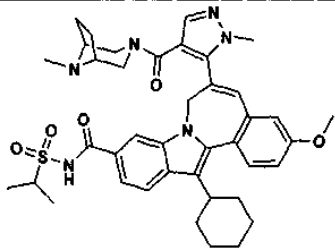
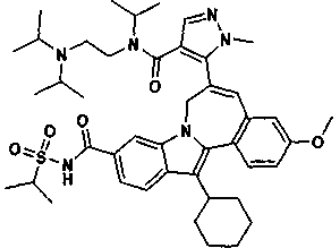
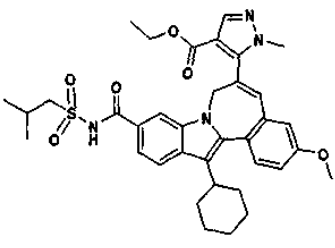
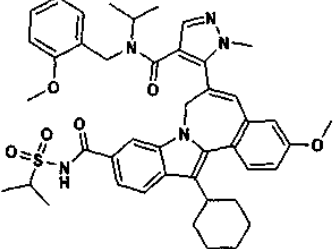
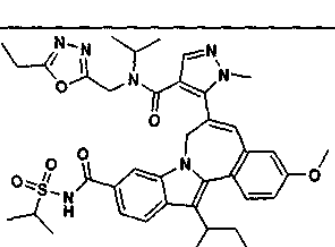
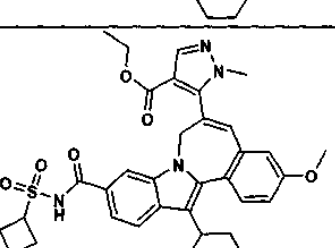
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | A |
|  | B | B |
|  | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

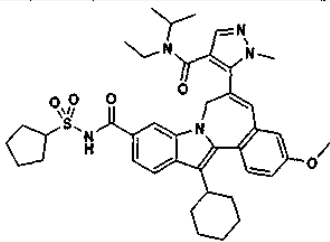
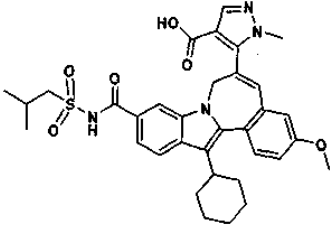
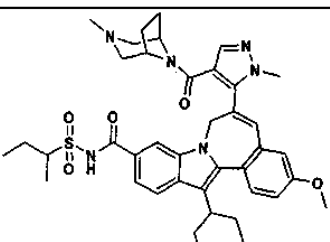
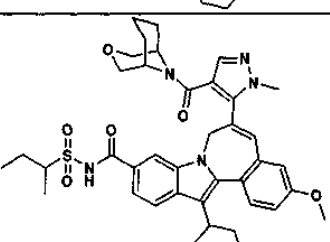
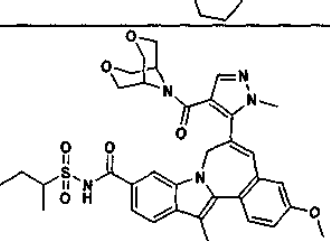
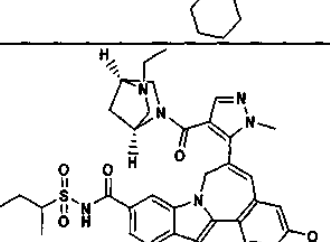
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
| <p>Chiral</p>  | B | B |
| <p>Chiral</p>  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

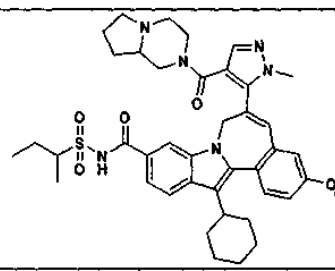
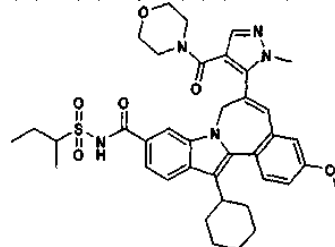
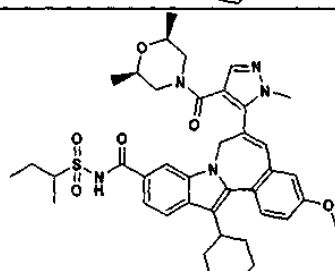
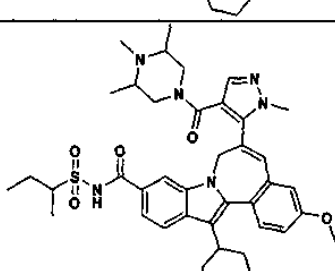
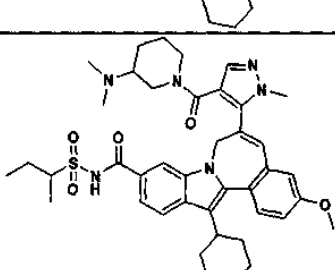
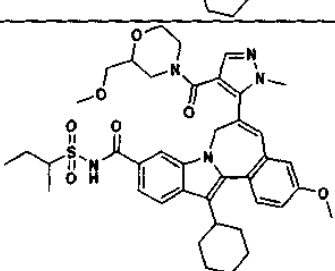
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
| Chiral  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

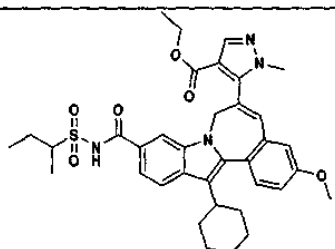
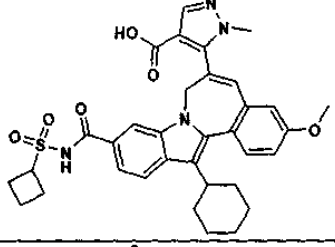
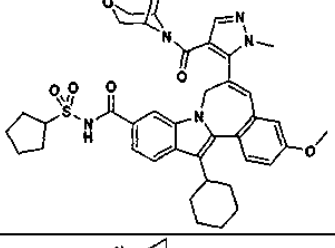
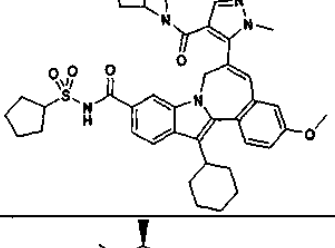
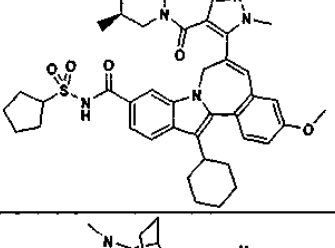
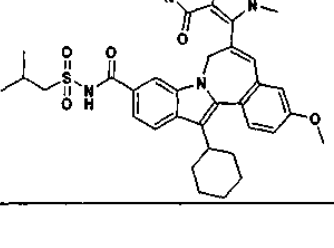
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

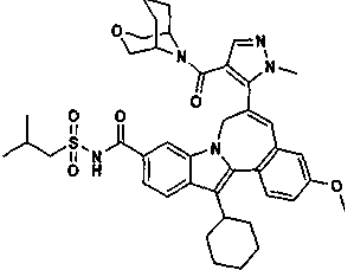
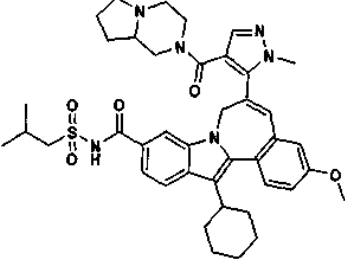
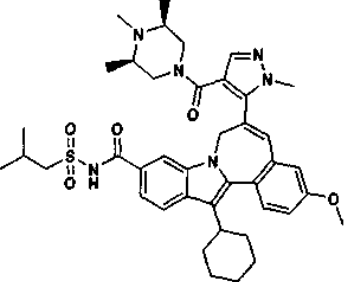
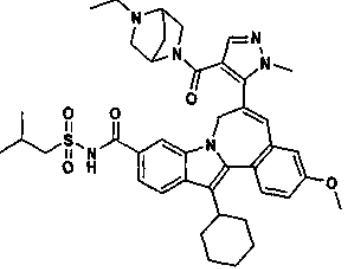
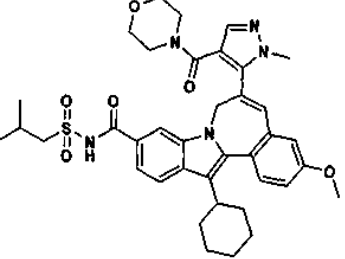
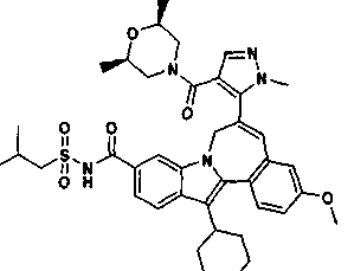
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | |
|  | B | |
|  | B | |
|  | B | |

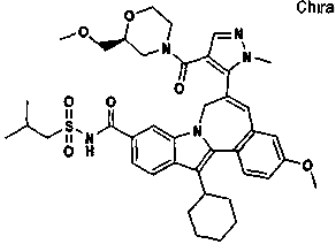
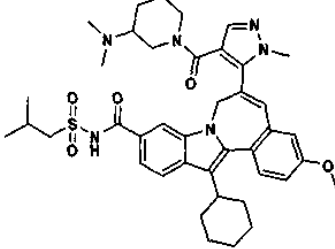
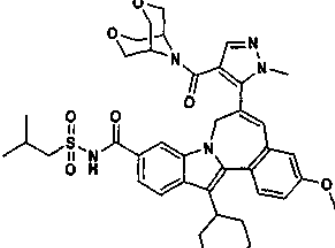
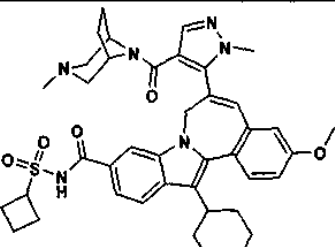
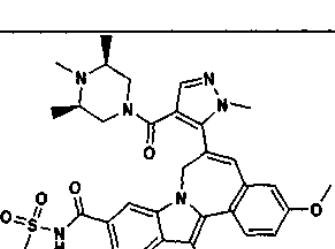
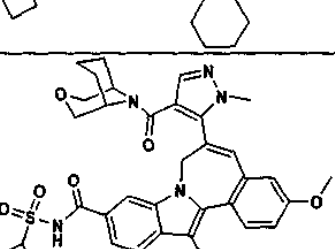
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|------------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | |
| Chiral | B | B |
| | B | |
| Chiral | B | |
| | B | |

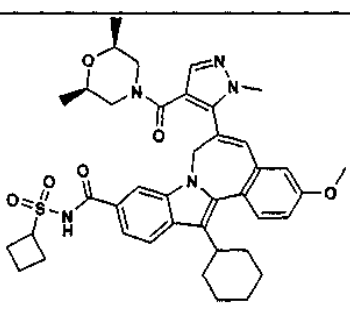
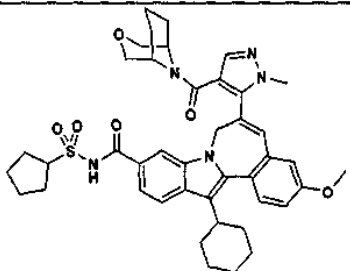
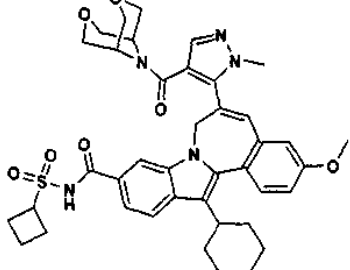
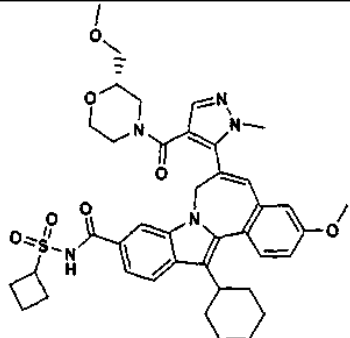
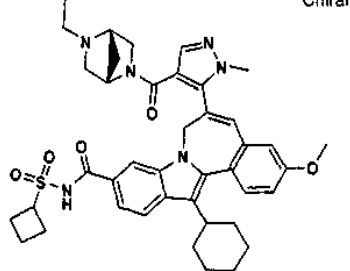
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | |
|  | | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

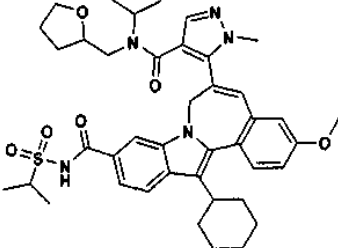
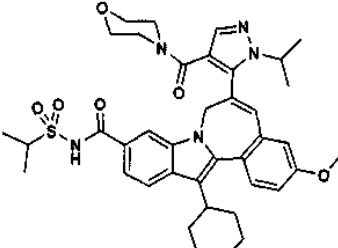
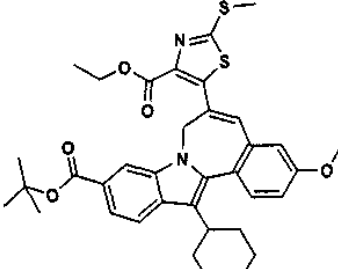
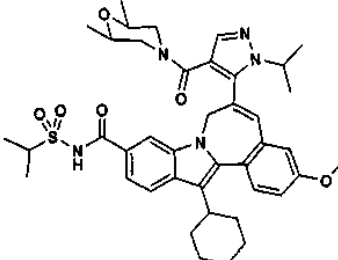
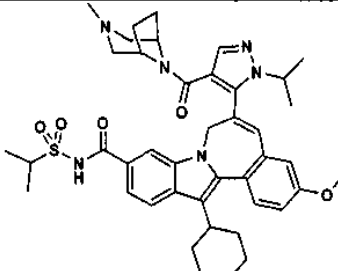
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | |
|  | B | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | |
|  | B | B |

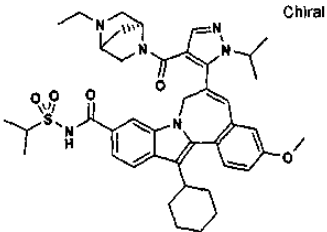
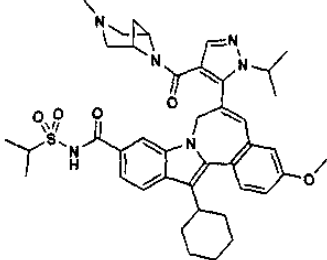
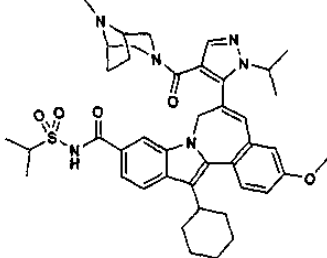
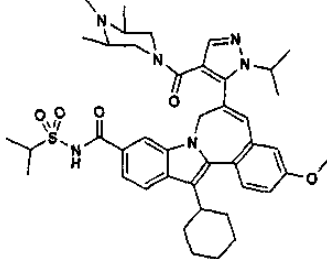
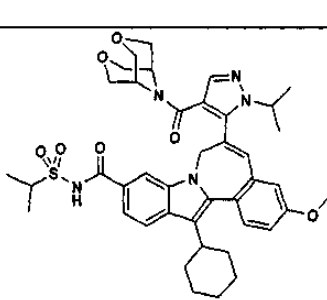
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | |
|  | B | |
|  | B | |
|  | B | B |
|  | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
| <p>Chiral</p>  | B | B |
|  | B | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | |
|  | B | B |

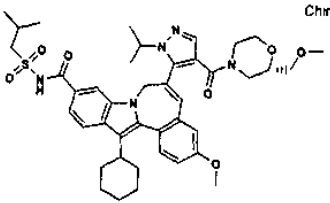
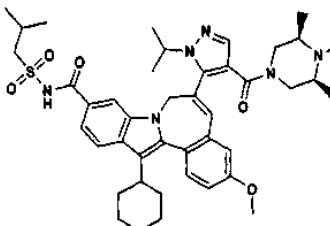
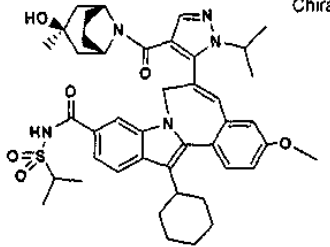
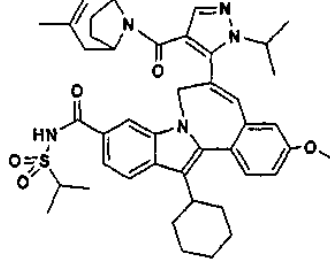
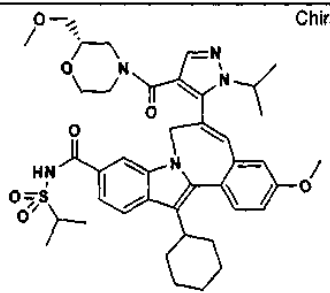
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
| Chiral  | B | B |

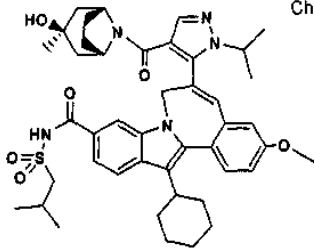
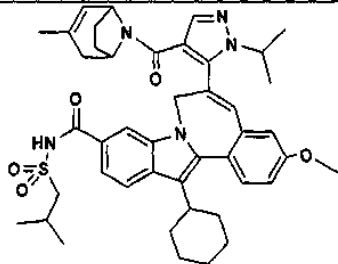
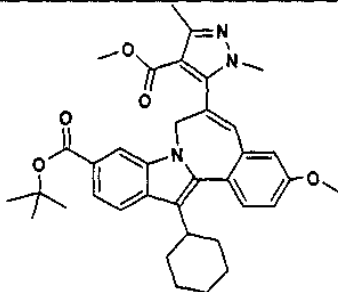
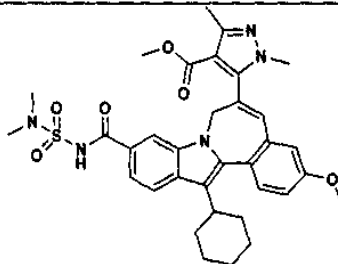
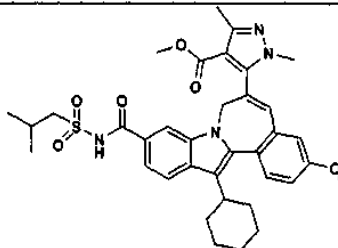
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | D |
| | B | B |

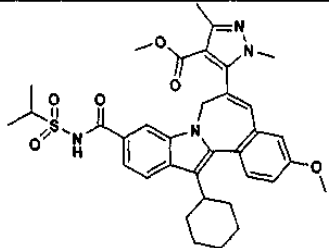
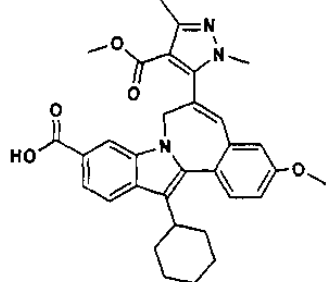
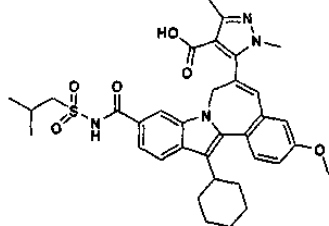
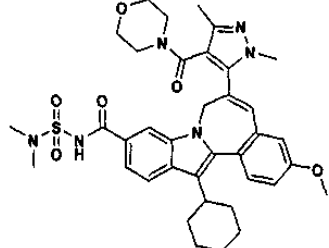
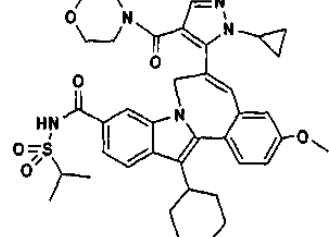
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | | |
|  | B | B |
|  | B | B |

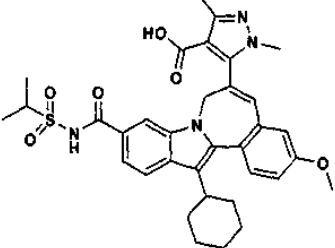
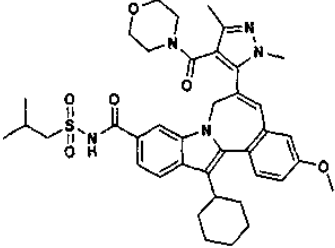
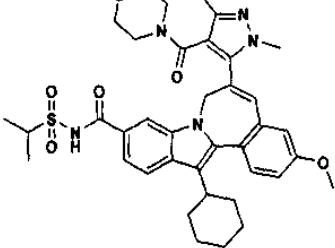
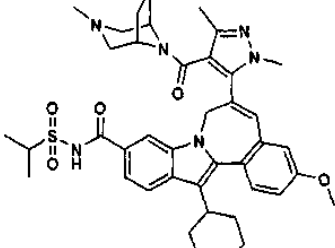
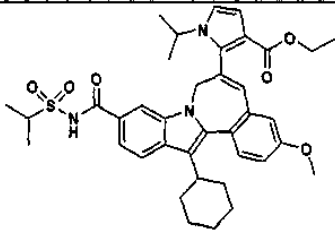
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

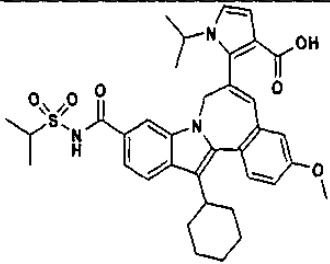
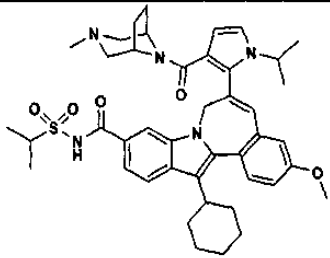
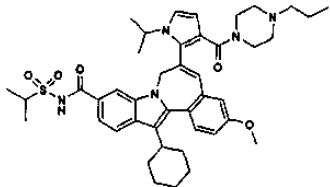
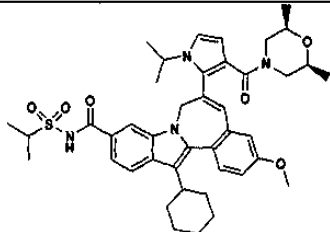
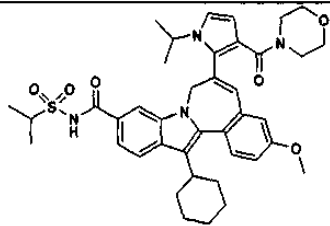
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |

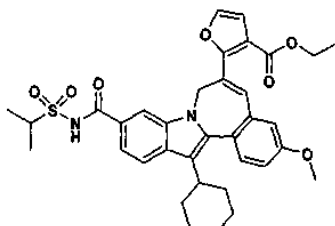
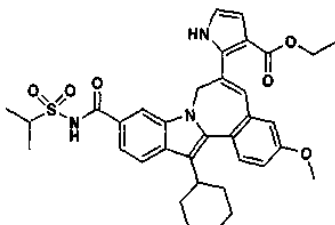
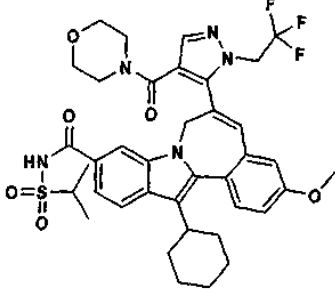
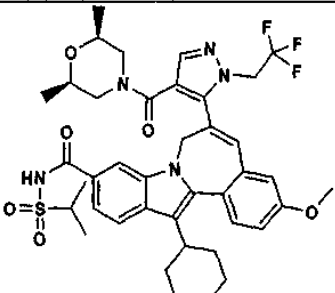
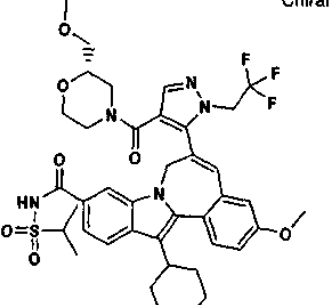
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  <p>Chiral</p> | B | B |
|  | B | B |
|  <p>Chiral</p> | B | B |
|  | B | B |
|  <p>Chiral</p> | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  <p>Chiral</p> | B | B |
|  | B | B |
|  | | |
|  | B | |
|  | B | |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | | |
|  | B | B |
|  | B | D |
|  | B | B |
|  | B | B |

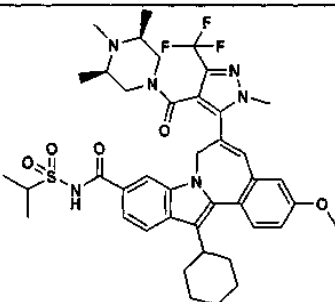
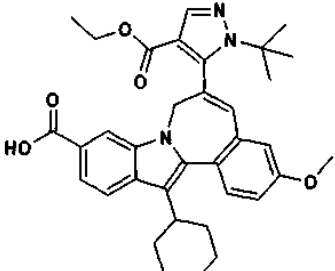
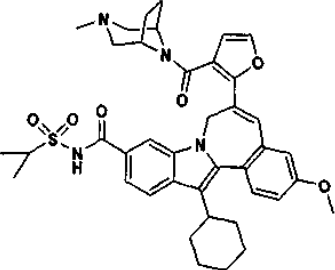
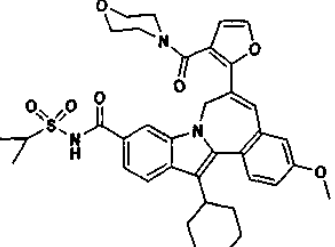
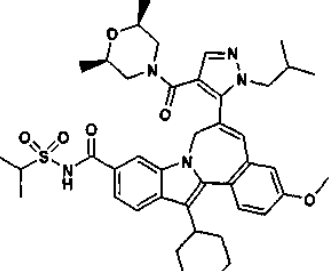
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | A |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | | |

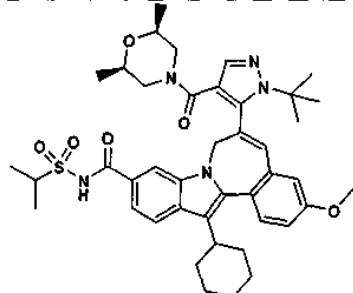
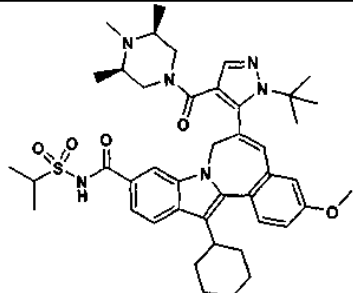
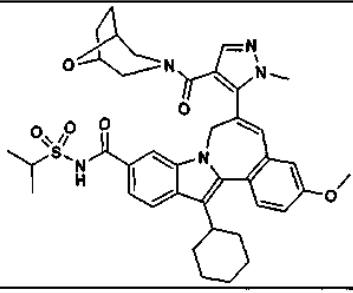
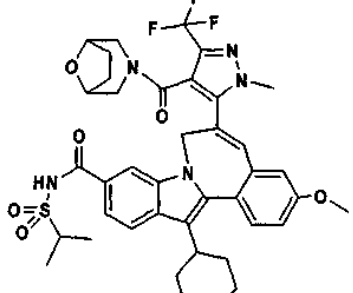
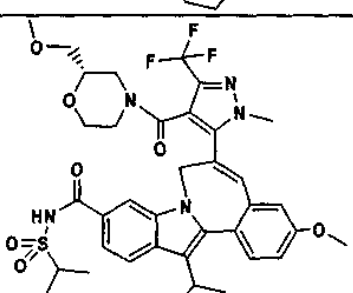
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | A |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

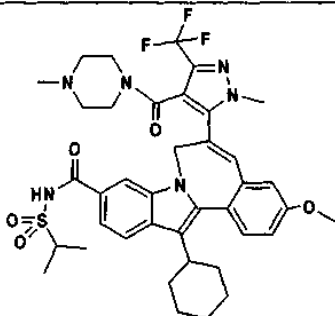
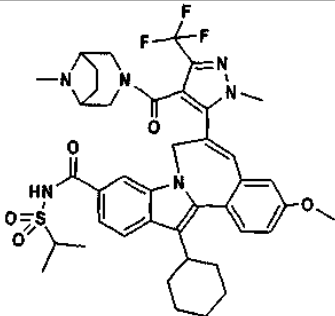
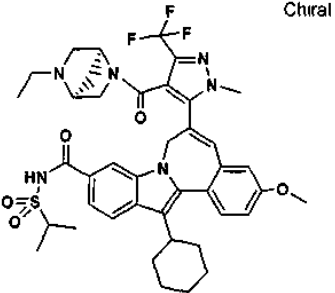
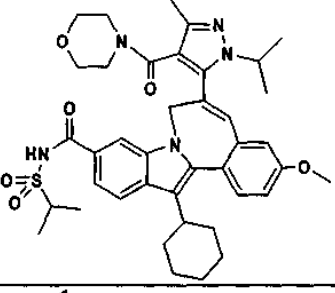
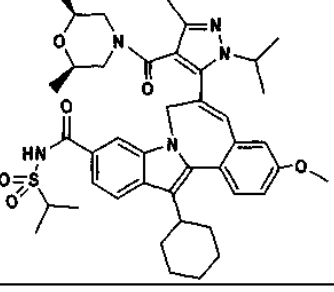
| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|--|------------------------|------------------------|
|  | B | A |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  Chiral | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |
| | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | B | B |
| | B | B |
| | C | B |
| | C | B |
| | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | | |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | C | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|---|------------------------|------------------------|
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |
|  | B | B |

| Структура | IC ₅₀ (мкМ) | EC ₅₀ (мкМ) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| | В | В |
| | В | В |
| | | |
| | | |
| | | |

| | | |
|--|---|---|
| | В | В |
| | В | В |

A>0.5 мкМ; В 0.001 мкМ – 0.5 мкМ; С <0.02 мкМ, но точное значение не было установлено; D>0.04 мкМ, но точное значение не было установлено.

Фармацевтические композиции и способы лечения

Соединения демонстрируют активность против белка NS5B вируса гепатита С (HCV) и могут быть эффективными для лечения HCV и HCV инфекций. Таким образом, другим объектом изобретения является композиция, включающая соединение, согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Другим объектом изобретения является композиция, дополнительно включающая соединение, обладающее анти-HCV активностью.

Другим аспектом изобретения является композиция, в которой соединением, обладающим анти-HCV активностью, является интерферон. В другом аспекте изобретения интерферон является выбранным из интерферона альфа 2В, пегилированного интерферона альфа, консенсусного интерферона, интерферона альфа 2А и лимфобластоидного интерферона-тау.

Другим аспектом изобретения является композиция, в которой соединением, обладающим анти-HCV активностью, является циклоспорин. В другом аспекте изобретения циклоспорин является циклоспорином А.

Другим аспектом изобретения является композиция, в которой соединением, обладающее анти-HCV активностью, является выбранным из группы, состоящей из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, стимулирующего развитие клеточного иммунного ответа Т-хелперов 1-го типа, интерферирующих РНК, антисмысловых РНК, Имиквимода, рибавирина, ингибитора инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназы, амантадина и римантадина.

Другим аспектом изобретения является композиция, в которой соединением, обладающее анти-HCV активностью, является эффективным для ингибирования функционирования мишеней, выбранных из метиллопротеазы HCV, сериновой протеазы HCV, полимеразы HCV, геликазы HCV, белка NS4В HCV, проникновения HCV, сборки HCV, выхода HCV, белка NS5А HCV, инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназы (IMPDH) и аналога нуклеозида для лечения HCV инфекции.

Другим объектом изобретения является композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель, интерферон или рибавирин.

Другим объектом изобретения является способ ингибирования функционирования репликона HCV, включающий взаимодействие репликона HCV с соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

Другим аспектом изобретения является способ ингибирования функционирования белка NS5В HCV, включающий контактирование белка NS5В HCV с соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

Другим объектом изобретения является способ лечения HCV инфекции у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте, соединение является эффективным для ингибирования функционирования репликона HCV. В другом варианте соединения является эффективным для ингибирования функционирования белка NS5В HCV.

Другим аспектом изобретения является способ лечения HCV инфекции у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании (до, после или параллельно) с другим соединением, обладающим анти-HCV активностью.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором другим соединением, обладающим анти-HCV активностью, является интерферон.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором интерферон является выбранным из интерферона альфа 2В, пегилированного интерферона альфа, консенсусного интерферона, интерферона альфа 2А и лимфобластоидного интерферона-тау.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором другим соединением, обладающим анти-HCV активностью, является циклоспорин.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором циклоспорин является циклоспорином А.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором другое соединение, обладающее анти-HCV активностью, является выбранным из интерлейкина 2, интерлейкина 6, интерлейкина 12, стимулирующего развитие клеточного иммунного ответа Т-хелперов 1-го типа, интерферирующих РНК, антисмысловых РНК, Имиквимода, рибавирина, ингибитора инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназы, амантадина и римантадина.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором другое соединение, обладающее анти-HCV активностью, является эффективным для ингибирования функционирования мишеней, выбранных из группы, состоящей из метиллопротеазы HCV, сериновой протеазы HCV, полимеразы HCV, геликазы HCV, белка NS4В HCV, проникновения HCV, сборки HCV, выхода HCV, белка NS5А HCV, инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназы (IMPDH) и аналога нуклеозида для лечения HCV инфекции.

Другим аспектом изобретения является способ, в котором другое соединение, обладающее анти-HCV активностью, является эффективным для ингибирования функционирования мишени в жизненном цикле HCV, за исключением белка NS5В HCV.

"Терапевтический эффект" означает количество агента, требуемое для обеспечения значительного положительного эффекта пациенту в том смысле, в котором это понимается практикующими врачами в области гепатита и HCV инфекции.

"Пациент" означает человека, инфицированного вирусом HCV и подходящего для терапии, в том смысле, в котором это понимается практикующими врачами в области гепатита и HCV инфекции.

"Лечение", "терапия", "режим", "HCV инфекция" и родственные термины употребляются в том смысле, в котором это понимается практикующими врачами в области гепатита и HCV инфекции.

Соединения настоящего изобретения, в целом, представлены в виде фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, и могут содержать традиционные вспомогательные средства. Терапевтически эффективным количеством является такое количество, которое требуется для обеспечения значительного положительного эффекта пациенту.

Фармацевтически приемлемые носители являются такими, которые являются хорошо известными традиционными носителями, обладающими приемлемым профилем безопасности. Композиции охватывают все общепринятые твердые и жидкие формы, включающие капсулы, таблетки, пастилки и порошки, а также жидкие суспензии, сиропы, эликсиры и растворы. Композиции готовят согласно общепринятой методике приготовления лекарственных средств и общепринятых вспомогательных средств (таких, как связующий и смачивающий агент) и носителей (таких, как вода и спирты), в основном использующихся для композиций.

Как правило, твердые композиции бывают составлены в единицах дозирования и предпочтительными являются композиции, обеспечивающие примерно от 1 до 1000 мг активного ингредиента на дозу. Некоторые примеры доз включают 1, 10, 100, 250, 500 и 1000 мг. Обычно в наборе единиц дозирования присутствуют другие агенты, аналогичные используемым клинически агентам этого класса. Как правило, они составляют 0.25-1000 мг/единицу.

Как правило, жидкие композиции классифицируются по единице дозирования. Обычно, жидкая композиция классифицируется по единице дозирования от 1 до 100 мг/мл. Некоторыми примерами доз являются 1, 10, 25, 50 и 100 мг/мл. Обычно в наборе единиц дозирования присутствуют другие агенты, аналогичные используемым клинически агентам этого класса. Обычно они составляют 1-100 мг/мл.

Изобретение охватывает все традиционные способы введения; оральный и парентеральный способы являются предпочтительными. В целом, режим дозирования аналогичен другим агентам, применяющимся клинически. Обычно ежедневная доза составляет 1-100 мг/кг массы тела. В целом, больше соединения требуется для орального введения и меньше для парентерального. Специальные режимы дозирования, тем не менее, определяются терапевтом с помощью тщательного медицинского обследования.

Изобретение также охватывает способы, в которых соединение назначается в комбинаторной терапии. А именно, соединение может применяться в сочетании, но отдельно, с другими агентами, эффективными для лечения гепатита и HCV инфекции. В этих комбинаторных способах соединение в целом будет назначаться в ежедневной дозе 1-100 мг/кг массы тела человека в сочетании с другим агентом. Другие агенты в целом будут назначаться в количествах, используемых терапевтически. Специальные режимы дозирования, однако, будут определяться терапевтом после тщательного медицинского обследования.

Некоторые примеры соединений, пригодных для композиций и способов, приведены в табл.2.

Таблица 2

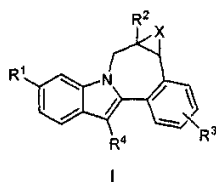
| Название торговой марки | Вид ингибитора или мишени | Компания поставщик |
|-------------------------|---|--|
| Интерферон-омега IFN | IFN- ω | Intarcia Therapeutics |
| BILN-2061 | Ингибитор сериновой протеазы | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany |
| Summetrel® | противовирусный | Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA |
| Roferon A | IFN- α 2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| Pegasys® | Пэгинтерферон альфа-2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| Pegasys® и Ribavirin | Пэгинтерферон альфа-2a /рибавирин | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| CellCept® | HCV IgG иммунодепрессант | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland |
| Wellferon® | лимфобластоидный интерферон-альфа n1 | GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK |
| Albuferon - α ™ | альбинтерферон-альфа-2b | Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD |
| Levovirin | рибавирин | ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA |
| IDN-6556 | Ингибитор каспазы | Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |
| IP-501 | Антифиброзный агент | Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA |
| Actimmune® | Интерферон-гамма | InterMune Inc., Brisbane, CA |
| Infergen A | Интерферон-альфакон-1 | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA |
| ISIS 14803 | Антисмысловой нуклеотид | ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY |
| JTK-003 | Ингибитор полимераз | Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan |
| Pegasys® и Ceplene® | Пэгинтерферон альфа-2a / Иммунный модулятор | Maxim Pharmaceuticals Inc , San Diego, CA |
| Ceplene® | Иммунный модулятор | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA |

| Название торговой марки | Вид ингибитора или мишени | Компания поставщик |
|--------------------------------|---|---|
| Civacir® | HCV IgG иммуносупрессант | Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL |
| Intron A® и Zadaxin® | Интерферон альфа-2b/ тимозин альфа 1 | RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA |
| Levovirin™ | Ингибитор IMPDH | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Viramidine™ | Проформа рибавирина | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Heptazyme® | Рибозим | Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO |
| Intron A® | Интерферон альфа-2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| PEG-Intron® | Пегилированный интерферон альфа-2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Rebetron™ | Интерферон альфа-2b/ рибавирин | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Ribavirin | рибавирин | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| PEG-Intron® / Ribavirin | Пегилированный интерферон альфа-2b/ рибавирин | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Zadazim | Иммунный модулятор | SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA |
| Rebif® | Интерферон бета-1a | Serono, Geneva, Switzerland |
| IFN-β and EMZ701 | Интерферон-бета и EMZ701 | Transition Therapeutics Inc, Ontario, Canada |
| Batabulin (T67) | Ингибитор бета-тубулин | Tularik Inc., South San Francisco, CA |
| Merimepodib (VX-497) | Ингибитор IMPDH | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA |
| Telaprevir (VX-950, LY-570310) | Ингибитор сериновых протеаз NS3 | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN |
| Omniferon™ | Природный интерферон альфа | Viragen Inc., Plantation, FL |

| Название торговой марки | Вид ингибитора или мишени | Компания поставщик |
|---|-----------------------------|--|
| XTL-6865 (XTL-002) | Моноклональное антитело | XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal |
| HCV-796 | Ингибитор NS5B репликазы | Wyeth / Viropharma |
| NM-283 | NS5B ингибитор репликазы | Idenix / Novartis |
| GL-59728 | NS5B ингибитор репликазы | Gene Labs / Novartis |
| GL-60667 | NS5B ингибитор репликазы | Gene Labs / Novartis |
| 2'C MeA | NS5B ингибитор репликазы | Gilead |
| PSI 6130 | NS5B ингибитор репликазы | Roche |
| R1626 | NS5B ингибитор репликазы | Roche |
| SCH 503034 | Ингибитор сериновых протеаз | Schering Plough |
| NIM811 | Ингибитор циклофилина | Novartis |
| Suvus™ | Метиленовый синий | Bioenvision |
| Multiferon | Пролонгированный интерферон | Viragen/Valentis |
| Actilon (CPG10101) | Агонист TLR9 | Coley |
| Interferon-β | Интерферон-бета-1a | Serono |
| Zadaxin® | Иммуномодулятор | Sciclone |
| Пиразолпиримидиновые соединения и соли из WO-2005047288 26 мая 2005 | ингибиторы HCV | Arrow Therapeutics Ltd. |
| 2'C-метил-аденозин | ингибитор NS5B репликазы | Merck |
| GS-9132 (ACH-806) | ингибитор HCV | Achillion / Gilead |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



в которой

R^1 представляет собой CO_2R^5 или CONR^6R^7 ;

R^2 представляет собой фуранил, пирролил, тиенил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил и является замещенным 0-2 заместителями, выбранными из оксо, amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилтио, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^5 , $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ и COR^{13} ;

R^3 представляет собой водород, галогено, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, гидроксид, бензилокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

R^4 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил;

R^5 представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^6 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил SO_2 , $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил SO_2 , галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил SO_2 , $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$ или $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$;

R^7 представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^8 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкилкарбонил, галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилкарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксикарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил SO_2 , $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил SO_2 , галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил SO_2 , аминокарбонил, $(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино)карбонил, $(\text{диC}_1\text{-C}_6$ алкиламино)карбонил, бензил, бензилоксикарбонил или пиридинил;

R^9 представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^{10} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

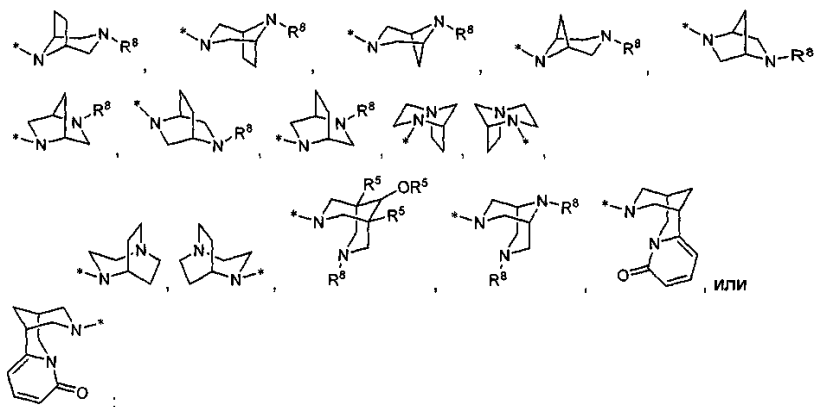
R^{11} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-1 $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильными

заместителями;

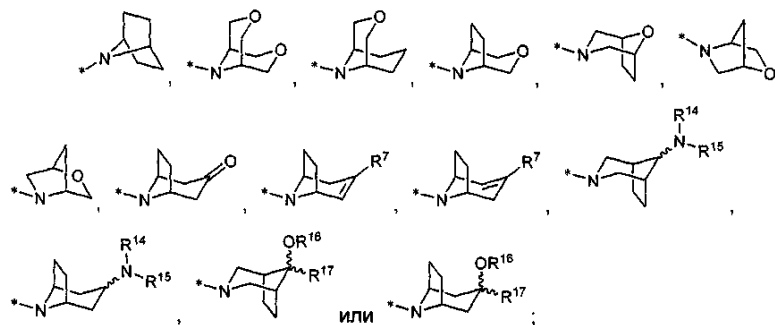
R^{12} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкил, амино C_1 - C_6 алкил, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил или $(R^{11})C_1$ - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, амино, C_1 - C_6 алкиламино, ди C_1 - C_6 алкиламино, R^{11} , амино C_1 - C_6 алкила, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, $(R^{11})C_1$ - C_6 алкилаили CO_2R^5 ;

или R^{13} представляет собой

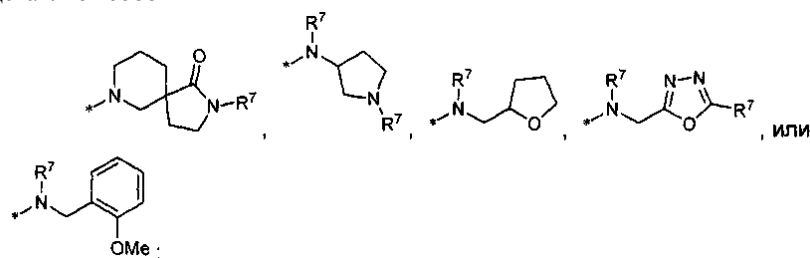


или R^{13} представляет собой



или R^{13} представляет собой [4.3.0] или [3.3.0] бициклический диамин, присоединенный к карбонилу посредством одного атома азота, и является замещенным 0-2 R^8 заместителями;

или R^{13} представляет собой



R^{14} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_1 - C_6 алкил, амино C_1 - C_6 алкил, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил или бензил;

R^{15} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_1 - C_6 алкил, амино C_1 - C_6 алкил, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкил или бензил;

или $NR^{14}R^{15}$, взятые вместе, представляют собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-(алкил)пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил или гомоморфолинил;

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{17} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_7 циклоалкил; и

X является метиленом, связью или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

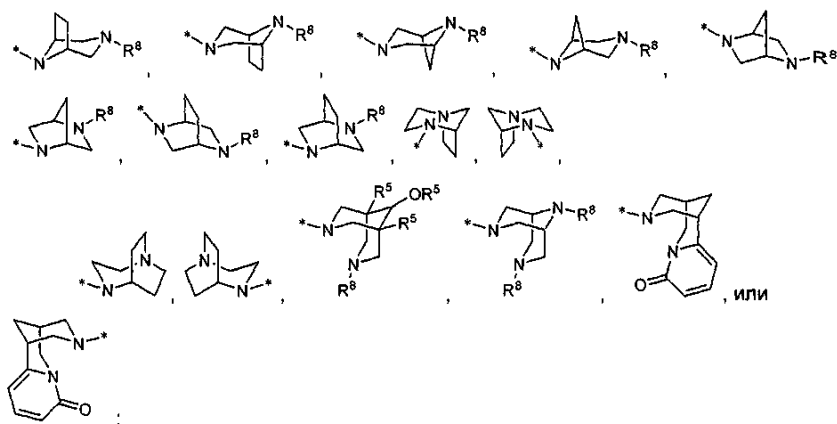
2. Соединение по п.1, в котором

R^2 представляет собой фуранил, пирролил, тиенил, пиазолил, изоксазол, изотиазол, имидазол, оксазол, тиазол, оксадиазол, триазол или тетразол и являются замещенными 0-2 заместителями, выбранными из оксо, амино, C_1 - C_6 алкила и галоген C_1 - C_6 алкила, и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ и COR^{13} ; и

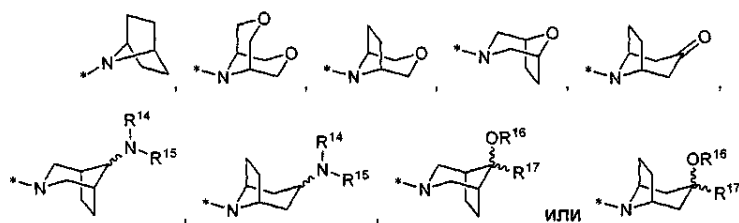
R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тио-

морфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, amino, C_1 - C_6 алкиламино, ди C_1 - C_6 алкиламино, R^{11} , amino C_1 - C_6 алкила, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, (R^{11}) C_1 - C_6 алкила или CO_2R^5 ;

или R^{13} представляет собой

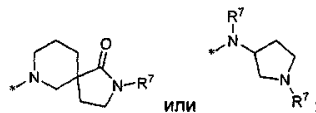


или R^{13} представляет собой



или R^{13} представляет собой [4.3.0] или [3.3.0] бициклический диамин, присоединенный к карбонилу посредством одного атома азота и является замещенным 0-2 R^8 заместителями,

или R^{13} представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, в котором

R^2 представляет собой фуранил, пирролил, тиенил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил или тетразолил и является замещенными 0-2 заместителями, выбранными из оксо, amino, C_1 - C_6 алкила, и 1 заместителем, выбранным из CO_2R^6 , $CON(R^{12})_2$ и COR^{13} ,

R^{11} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N- C_1 - C_6 алкилпиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил; и

R^{13} представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил или гомоморфолинил и является замещенным 0-3 заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила, amino, C_1 - C_6 алкиламино, ди C_1 - C_6 алкиламино, R^{11} , amino C_1 - C_6 алкила, (C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, (ди C_1 - C_6 алкиламино) C_1 - C_6 алкила, (R^{11}) C_1 - C_6 алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой $CONR^6R^7$; R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил SO_2 , C_3 - C_7 циклоалкил SO_2 , галоген C_1 - C_6 алкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$ или $(R^{11})SO_2$; и R^7 является водородом.

5. Соединение по п.1, в котором R^3 представляет собой водород.

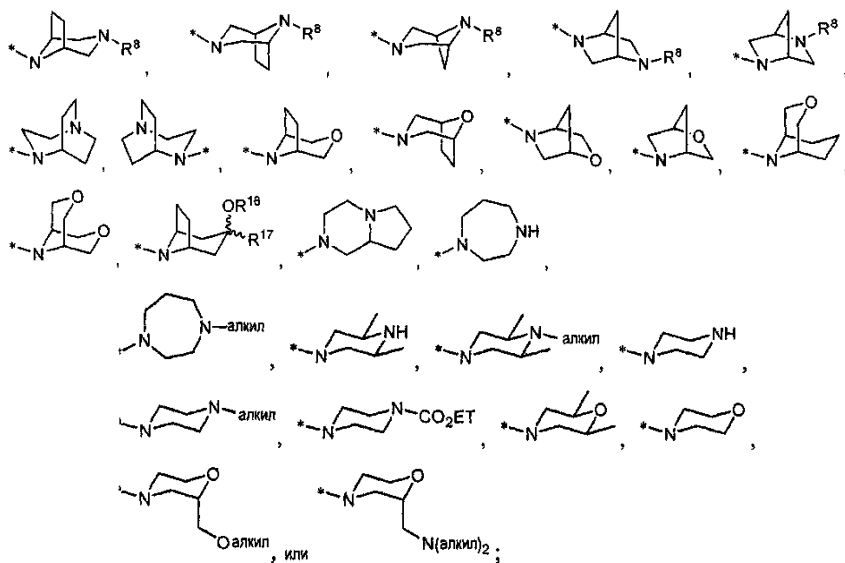
6. Соединение по п.1, в котором R^3 представляет собой метокси.

7. Соединение по п.1, в котором R^4 представляет собой циклогексил.

8. Соединение по п.1, в котором R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил SO_2 , C_3 - C_7 циклоалкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$ или $(R^{11})SO_2$.

9. Соединение по п.1, в котором R^2 представляет собой пиразолил, замещенный 2 заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галоген C_1 - C_6 алкила и 1 COR^{13} заместителя;

R^{13} представляет собой



R⁸ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил и

R^{17} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

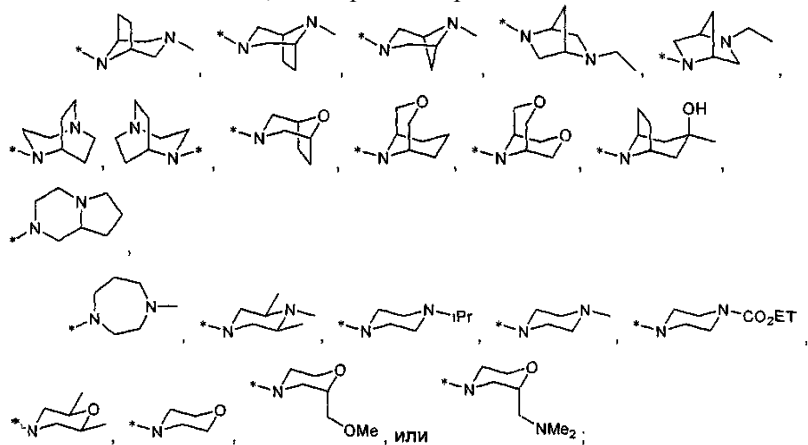
10. Соединение по п.1, в котором X является метиленом.

11. Соединение по п.1, в котором X отсутствует.

12. Соединение по п.1, в котором X является связью.

13. Соединение по п.12, в котором R^1 представляет собой $CONR^6R^7$;

R² представляет собой пиразолил, замещенный 2 заместителями, выбранными из C₁-C₆алкила и галогенC₁-C₆алкила, и 1 COR¹³ заместителя, в котором R¹³ представляет собой



R^3 представляет собой водород или метокси;

R^4 представляет циклогексил;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил SO_2 , C_3 - C_7 циклоалкил SO_2 , галоген C_1 - C_6 алкил SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$, или $(R^{11})SO_2$; и R^7 представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-(метосикарбонил)-3-тиенил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 6-(4-карбокси-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-13-циклогексил-3-метокси-

7Н-инодоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаимд, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нон-4-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(1R,5S)-8-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]окт-3-ил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(1S,4S)-5-этил-2,5-дизабикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метокси-

карбонил)-6-илиазилил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

3-тиофенкарбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-(1-метилэтил)-4-[(3,4,5-триметил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(1R,5S)-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метокси-карбонил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-;

1Н-пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метокси-метил)-4-морфолинилкарбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-3-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[2-[(диметиламино)карбонил]-3-тиенил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(метоксикарбонил)-5-оксазолил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-5-оксазолил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-5-оксазолил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[метил(1-метил-3-пирролидинил)амино]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2-[(диметиламино)метил]-4-морфолинилкарбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинилкарбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(1R,5S)-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[4-(1-пирролидинил)-1-пиперидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинилкарбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинилкарбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло

[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-[[гексагидропирроло[1,2-a] пиразин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3- метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло [3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-мето кси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,8- диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(8-метил-3,8- диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло [3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-циклопропил-4-(4-морфо линилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
1Н-пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил] амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-, этиловый эфир;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)суль фонил]-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-3-(трифторметил)-1Н- пиразол-5-ил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-[[3R,5S)- 3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3- метокси-6-[2-(4-морфолинилкарбонил)-3-тиенил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкар бонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-[(диметиламины)сульфонил]-6- [1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 6-[4-(7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-илкарбонил)-1- метил-1Н-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1 -метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламины)-1-пиро лидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 6-[4-(7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-илкарбонил)-1- метил-1Н-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)суль фонил]-6-[1-метил-4-[(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;
1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[10-[[[циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-цикло гексил-3-метокси-7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4- [[3-(диметиламины)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4- [(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;
1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил] амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(мето ксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламины)-1-пипе ридинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3- метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-6-[4-[[1R,4R)-5-этил-2,5- диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2- метилпропил)сульфонил]-;
7Н-индоло[2,1-a][2]бензазепин-10-карбоксаид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4

морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-10-[[диметиламино)сульфонил]амино]карбонил]-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-3-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(1-пирролидинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-5-оксазол-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(1-пирролидинилсульфонил)морфолин;

4-[[13-циклогексил-6-[1-этил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-ил]карбонил]-;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидро-4-метил-1Н-1,4-диазепин-1-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

1-пиперазинкарбоновая кислота, 4-[[5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(4-морфолинилсульфонил)амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]карбонил]-, этиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[4-(1-пирролидинил)-1-пиперидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метокси-метил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2-метокси-фенил)метил](1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[[(18,48)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло

[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-
 [[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метокси-
 метил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]
 амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир;
 1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]
 амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1,3-диметил-, метиловый эфир;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1,3-диметил-4-(4-морфоли-
 нилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[3-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-
 морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиррол-2-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-3-(4-
 морфолинилкарбонил)-1Н-пиррол-2-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2S)-2-(метокси-
 метил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(3-гидрокси-3-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метил-
 этил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-
 метокси-6-[4-(4-морфолинмлкарбонил)-5-оксазолил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-
 а]пиазин-2(1Н)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диаза-
 бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2-(диметиламино)этил]ме-
 тиламино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-
 а]пиазин-2(1Н)-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(2-метилпропил)сульфонил]
 амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-
 ил)метил](1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-
 метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-мор-
 фолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;
 1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[10-[[[(циклобутилсульфонил)амино]карбонил]-13-циклогек-
 сил-3-метокси-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-
 (3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(2-метилпропил)
 сульфонил]-6-[1-метил-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-мор-
 фолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(2,6-диметил-4-морфолинил)
 карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-8-
 азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-
 метилпропил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[3-[(3-метил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиррол-2-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-3-
 [(4-пропил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиррол-2-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;
 3-фуранкарбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]
 карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-, этиловый эфир;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)суль-
 фонил]-6-[1-метил-4-[(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбонил]-3-(трифторметил)-1Н-
 пиразол-5-ил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-
 метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;
 7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-3-

метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 6-(4-карбокси-5-оксазолил)-13-циклогексил-3-метокси-, 10-(1,1-диметилэтил) эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(1-пирролидинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопропилсульфонил)-3-метокси-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-5-оксазолил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-ендо]-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[3R,5S]-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-6-[4-[[этил(1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[[1-метилэтил]-(тетрагидро-2-фуранил)метил]амино]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[1R,5S]-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-8-[4-(метоксикарбонил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1,3-диметил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинилкарбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинилкарбонил]-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-3-(трифторметил)-4-[[3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопропилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-[[3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-(4-морфолинилкарбонил)-5-оксазолил]-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[3-(диметиламино)-1-пирролидинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(1-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]дек-7-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[2-метоксиэтил(1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(2-метоксиэтил)(1-метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(3-ендо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(диметиламино)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(3-(диметиламино)-1-пиперидинил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(3-ендо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(3-ендо)-3-гидрокси-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

1Н-пиррол-3-карбоновая кислота, 2-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилэтил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-(1-метилэтил)-, этиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-илкарбонил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-метил-1-(1-метилэтил)-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(3-(диметиламино)-1-пиперидинил)карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[2-(1-пиперидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-N-(4-морфолинилсульфонил)-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 13-циклогексил-6-[4-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамида, 6-[4-[[[2-бис(1-метилэтил)амино]этил](1-

метилэтил)амино]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-(циклопентилсульфонил)-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилпропил)сульфонил]-6-[1-метил-4-[(3,4,5-триметил-1-пиперазинил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-;

1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 5-[13-циклогексил-3-метокси-10-[[[(1-метилпропил)сульфонил]амино]карбонил]-7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-6-ил]-1-метил-, этиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-N-[(2-метилпропил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-триметил-1-пиперазинил]карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[1-метил-4-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-6-[4-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-илкарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, N-(циклобутилсульфонил)-13-циклогексил-3-метокси-6-[4-[[[(2S)-2-(метоксиметил)-4-морфолинил]карбонил]-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[3-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-2-тиенил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[4-(этоксикарбонил)-2-(метилтио)-5-тиазолил]-3-метокси-, 1,1-диметилэтиловый эфир;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(13)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]карбонил]-1-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-N-[(диметиламино)сульфонил]-6-[1,3-диметил-4-(4-морфолинилкарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[1,3-диметил-4-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[1-(1,1-диметилэтил)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-];

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-6-[3-[(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-2-фуранил]-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-6-[3-(4-морфолинилкарбонил)-2-фуранил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]карбонил]-1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-N-[(1-метилэтил)сульфонил]-;

7Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоновая кислота, 13-циклогексил-6-[1-этил-4-(метоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-3-метокси-];

5Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[3-[(диметиламино)карбонил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-6,7-дигидро-3-метокси-; и

5Н-индоло[2,1-а][2]бензазепин-10-карбоксамид, 13-циклогексил-6-[3-[(диметиламино)карбонил]-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-N-[(диметиламино)сульфонил]-6,7-дигидро-3-метокси-;

или их фармацевтически приемлемые соли.

15. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ лечения гепатита С, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер. 2