



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118259** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 281/10 (2006.01)
A61P 37/00
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 29/00
A61K 31/55 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

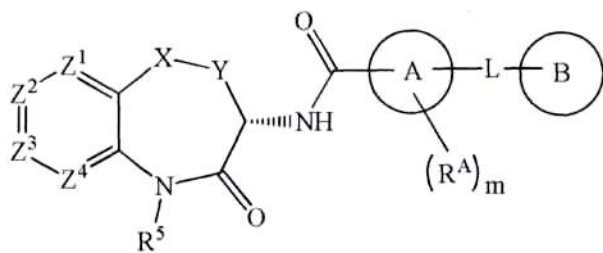
<p>(21) Номер заявки: а 2015 08769</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.02.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2018</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/765,664, 61/790,044</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.02.2013, 15.03.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2016, Бюл.№ 4</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2018, Бюл.№ 24</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/ІВ2014/059004, 14.02.2014</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бандіопадхіай Діпак (US), Айдем Патрік М. (US), Гух Пітер Дж. (US), Харріс Філіп Ентоні (US), Жеун Жае У. (US), Канг Цзянсин (US), Кінг Браян Вейн (US), Лакдавала Шах Амі (US), Маркіс Дж. Роберт В. (US), Лейстер Лара Катрін (US), Рахман Аттік (US), Раманжулу Джоші М. (US), Сехон Кларк А. (US), Сінгхауз Дж. Роберт (US), Чзан Даохуа (US)</p> <p>(73) Власник(и): ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТЬЮЕЛ ПРОПЕРТІ ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/075772 A2, 05.07.2007 WO 2004/098589 A1, 18.11.2004</p>
--	--

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АМІДИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

UA 118259 C2

(57) Реферат:

Описані сполуки, що мають формулу:



де X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, R^A, m, A, L і B є такими, як визначено в цьому документі, а також способи одержання і застосування цих сполук.

Галузь винаходу

Цей винахід відноситься до гетероциклічних амідів, що інгібують кіназу RIP1, і до способів їх одержання і застосування.

Рівень техніки

5 Протеїн-кіназа 1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), яка спочатку називається RIP, є серин/треонін протеїнкіназою сімейства TKL, що бере участь у сигналізації імунної системи. Кіназа RIP1 є білком, що містить Rhim-домен із N-кінцевим доменом кінази і C-кінцевим доменом смерті ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). Домен смерті RIP1 опосередковує взаємодію з іншими білками, що містять домен смерті, у тому числі Fas і TNFR-1 ((1995) Cell 81
10 513-523), TRAIL-R1 і TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) і TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), при цьому домен Rhim є визначальний для зв'язування інших білків, що містять домен Rhim, таких як TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) і RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542), і проявляє багато свої ефекти через ці взаємодії. RIP1 є центральним регулювальником клітинної сигналізації, а також бере
15 участь в опосередкуванні як шляхів, сприяючих виживанню клітини, так і запрограмованої клітинної загибелі, які будуть розглянуті нижче.

Роль RIP1 у клітинній сигналізації оцінювали в різних умовах [у тому числі TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL ((2012) J. Virol. Epub, ahead of print), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], але краще можна зрозуміти в
20 контексті опосередкування низхідних сигналів рецептора смерті TNFR1 ((2003) Cell 114, 181-190). Зв'язування TNF-рецептора з TNF призводить до його олігомеризації і рекрутування декількох білків, у тому числі лінійний K63-зв'язаний поліубіквітиновий RIP1 ((2006) Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J. Mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat. Immunol. 9, 1037-1046) і cIAPs ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783), на цитоплазматичний кінцевий сегмент рецептора. Цей комплекс, який залежить від RIP1, як білок, що підтримує (тобто кіназа-незалежний), що називається комплексом I, забезпечує платформу для передачі сигналів, що сприяє виживанню, за допомогою активації NFkB і MAP-кіназних шляхів ((2010) Sci. Signal. 115, re4). Альтернативно, зв'язування TNF зі своїм рецептором в умовах, сприяючих
25 деубіквітинілуванню RIP1 (за допомогою білків, таких як A20 і CYLD або інгібування cIAPs), призводить до рецепторної інтерналізації і утворення комплексу II або DISC (смерть-індукуючий сигнальний комплекс) ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). Утворення DISC, який містить RIP1, TRADD, FADD і каспазу 8, призводить до активації каспази 8 і початку запрограмованої загибелі клітин, апоптозу, також кіназа RIP1-незалежним шляхом ((2012) FEBS J 278, 877-887). В основному апоптоз є формою клітинної загибелі, а також бере участь у звичайних процесах,
35 таких як розвиток і гомеостаз клітини.

В умовах, коли утворюється DISC і експресується RIP3, але апоптоз інгібується (наприклад, FADD/каспаза 8 делеція, інгібування каспази або вірусна інфекція), існує третій кіназа RIP1-залежний варіант. Тому RIP3 може увійти до цього комплексу, стати фосфорильованим за допомогою RIP1 і ініціювати незалежну програмовану некротичну смерть клітин шляхом
40 активації MLKL і PGAM5 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). На відміну від апоптозу, програмований некроз (не плутати з пасивним некрозом, який не є програмованим) призводить до вивільнення дистрес-асоційованих молекулярних патернів (DAMP) із клітини. Ці DAMP здатні забезпечувати "сигнал небезпеки" для навколишніх клітин і тканин, викликаючи прозапальні відповіді, у тому числі
45 активацію інфламмасоми, продукування цитокінів і клітинний рекрутинг ((2008) Nat. Rev. Immunol 8, 279-289).

Порушення регуляції кінази RIP1-опосередкованої запрограмованої загибелі клітин було пов'язано з різними запальними захворюваннями, що було продемонстроване використанням RIP3-нокаутних мишей (в яких RIP1-опосередкований запрограмований некроз повністю
50 заблокований) і Некростатин-1 (інструмент інгібування активності кінази RIP1 із поганою пероральною біодоступністю). RIP3-нокаутні миші показували, що вони захищені при запальному захворюванні кишковика (у тому числі виразковий коліт і хворобу Крону) ((2011) Nature 477, 330-334), псоріазі ((2011) Immunity 35, 572-582), некрозі фоторецептора, що індукований відшаровуванням сітківки ((2010) PNAS 107, 21695-21700), пігментній дистрофії сітківки ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603), церулін-індукованому гострому панкреатиті ((2009) Cell 137, 1100-1111) і сепсисі/синдромі системної запальної реакції (SIRS) ((2011) Immunity 35, 908-918). Некростатин-1, як було показано, є ефективним для полегшення ішемічного ураження головного мозку ((2005) Nat. Chem. Biol. 1, 112-119), ретинальної ішемії/реперфузійного пошкодження ((2010) J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576), хвороби Хантінгтона ((2011) Cell Death Dis. 2 e115), ішемічно-реперфузійного пошкодження нирок ((2012)
60

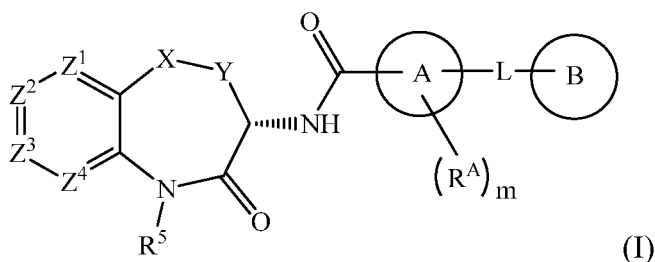
Kidney Int. 81, 751-761), цисплатин-індукованого пошкодження нирок ((2012) Ren. Fail. 34, 373-377) і травматичного пошкодження мозку ((2012) Neurochem. Res. 37, 1849-1858). Інші захворювання або порушення, що регулюються, принаймні, частково, RIP1-залежним апоптозом, некрозом або продукуванням цитокінів, охоплюють гематологічні злоякісні пухлини і

5 злоякісні новоутворення твердих органів ((2013) Genes Dev. 27: 1640-1649), бактеріальні інфекції і вірусні інфекції ((2014) Cell Host & Microbe 15, 23-35) (у тому числі, але не обмежуючись ними, туберкульоз і грип ((2013) Cell 153, 1-14)) і захворювання лізосомального накопичення (зокрема, хвороба Гоше, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

10 Ефективний селективний низькомолекулярний інгібітор кінази RIP1 блокуватиме RIP1-залежний клітинний некроз і тим самим забезпечуватиме терапевтичний ефект при захворюваннях або ускладненнях, пов'язаних із DAMP, загибеллю клітин та/або запаленням.

Суть винаходу

Цей винахід відноситься до сполук, що відповідають формулі (I):



15 в якій:

X є O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) або N(CH₃);

Y є CH₂ або CH₂CH₂;

Z¹ є N, CH або CR¹;

20 Z² є CH або CR²;

Z³ є N, CH або CR³;

Z⁴ є CH або CR⁴;

R¹ є фтором або метилом;

25 один з R² і R³ є галогеном, ціано, (C₁-C₆)алкілом, галоген(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, гідроксилом, B(OH)₂, -COOH, галоген(C₁-C₄) алкілC(OH)₂-, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілSO₂-, (C₁-C₄) алкілSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄) алкілC(O)NH-, ((C₁-C₄)алкіл)((C₁-C₄)алкіл) NC(O)-, (C₁-C₄) алкілOC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)N(C₁-C₄)алкіл-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄) алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілC(O)NH-, (C₁-C₄) алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілSO₂(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄) алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, гідрокси(C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-C(O)-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкіл-NHC(O)-, 5-6-членним гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкокси-, 3-6-членним циклоалкілом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил-C(O)NH,

30 де вказаний 3-6-членний циклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу і, -(C₁-C₄)алкіл-CN;

а інший із R² і R³ є галогеном або (C₁-C₆)алкілом;

R⁴ є фтором, хлором або метилом;

R⁵ є H або метилом;

40 A є фенолом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом, де карбонільний фрагмент і L 1,3 заміщені на кільці A;

m дорівнює 0 або m дорівнює 1, і R^A є (C₁-C₄)алкілом; і

L є O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH або CH(OH);

45 B є необов'язково заміщеним (C₃-C₆)циклоалкілом, фенолом, 5-6-членним гетероарил або 5-6-членним гетероциклоалкілом;

де вказаний (C₃-C₆)циклоалкіл, фенол, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро і (C₁-C₄) алкілC(O)-;

50 або фрагмент -L-B є (C₃-C₆)алкілом, (C₃-C₆)алкокси, галоген(C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)алкенілом

або (C₃-C₆)алкенілокси;

або її сіль, зокрема, фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки, що відповідають формулі (I), або їх солі, зокрема, фармацевтично прийнятні солі, є інгібіторами кінази RIP1.

5 Відповідно, цей винахід також відноситься до способу інгібування кінази RIP1, який включає контакт клітини із сполукою, що відповідає формулі (I), або її сіллю, зокрема, фармацевтично прийнятною сіллю.

Винахід також відноситься до способу лікування RIP1 кіназа-опосередкованого захворювання або розладу, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає формулі (I), або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі, пацієнтові (людині або іншому ссавцеві, зокрема, людині), який потребує такого лікування. Такі кіназа RIP1-опосередковані захворювання або порушення охоплюють запальне захворювання кишковика (у тому числі хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт), псоріаз, відшаровування сітківки, пігментну дистрофію сітківки, артрит (у тому числі ревматоїдний артрит, спондилоартрит, подагру і SoJIA), відторгнення трансплантата, ішемічне реперфузійне пошкодження твердих органів, розсіяний склероз і періодичний синдром, пов'язаний із рецептором фактору некрозу пухлини.

Цей винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку, що відповідає формулі (I), або її сіль, зокрема, фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний наповнювач. Зокрема, цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, де композиція містить сполуку формули (I) або її сіль, зокрема, фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний наповнювач.

Короткий опис графічних матеріалів

25 Фігура 1A ілюструє зниження температури з часом у мишей після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 12 або носія з подальшим одночасним внутрішньовенним введенням мишачого TNF і zVAD.

Фігура 1B ілюструє зниження температури у мишей через 2,5 години після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 12 або носія з подальшим одночасним внутрішньовенним введенням мишачого TNF і zVAD.

Фігура 2A ілюструє зниження температури з часом у мишей після перорального попереднього введення дози сполука за прикладом 12 або носія з подальшим внутрішньовенним введенням мишачого TNF.

35 Фігура 2B ілюструє зниження температури у мишей через 6 годин після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 12 або носія з подальшим внутрішньовенним введенням мишачого TNF.

Фігура 3A ілюструє клітинні рівні АТФ у клітинах мишачої фібросаркоми L929, заздалегідь оброблених сполукою за прикладом 77, із подальшою обробкою TNFα + QVD.

40 Фігура 3B ілюструє клітинні рівні АТФ у клітинах моноцитарного лейкозу людини U937, фібросаркоми, заздалегідь оброблених сполукою за прикладом 77, із подальшою обробкою TNFα + QVD.

Фігура 4A ілюструє зниження температури з часом у мишей після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 161 або носія з подальшим одночасним внутрішньовенним введенням мишачого TNF і zVAD.

45 Фігура 4B ілюструє зниження температури у мишей через 6 годин після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 161 або носія з подальшим одночасним внутрішньовенним введенням мишачого TNF і zVAD.

Фігура 5A ілюструє зниження температури з часом у мишей після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 161 або носія з подальшим внутрішньовенним введенням мишачого TNF.

Фігура 5B ілюструє зниження температури у мишей через 6 годин після перорального попереднього введення дози сполуки за прикладом 161 або носія з подальшим внутрішньовенним введенням мишачого TNF.

55 Фігура 6A ілюструє клітинні рівні АТФ у мишачих клітинах фібросаркоми L929, заздалегідь оброблених сполукою за прикладом 161 із подальшою обробкою TNFα + QVD.

Фігура 6B ілюструє криву IC₅₀ АТФ у людських клітинах моноцитарного лейкозу U937, фібросаркоми, заздалегідь оброблених сполукою за прикладом 161, з подальшою обробкою TNFα+QvD. Дані нормалізовані до 10 мМ NEC-1, який встановлювали на 100 % виживання.

60 Фігура 7 ілюструє спектр порошкової рентгенівської дифракції (PXRD) кристалічної форми безводного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-

1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа).

Детальний опис винаходу

Цей винахід також відноситься до сполуки формули (I), в якій:

X є O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) або N(CH₃);

Y є CH₂ або CH₂CH₂;

Z¹ є N, CH або CR¹;

Z² є CH або CR²;

Z³ є N, CH або CR³;

Z⁴ є CH або CR⁴;

R¹ є фтором або метилом;

один з R² і R³ є галогеном, ціано, (C₁-C₆)алкілом, галоген(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідроксилом, B(OH)₂, -COOH, галоген(C₁-C₄)алкілC(OH)₂-, (C₁-C₄) алкокси(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілSO₂-, (C₁-C₄)алкілSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)NH-, ((C₁-C₄)алкіл)((C₁-C₄)алкіл)NC(O)-, (C₁-C₄)алкілOC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)N(C₁-C₄)алкіл-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілC(O)NH-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілSO₂(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, гідрокси(C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, 5-6-членним гетероциклоалкіл-C(O)-, 5-6-членним гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкіл-NHC(O)-, 5-6-членним гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкокси-, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил-C(O)NH,

де вказаний 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу і, -(C₁-C₄)алкіл-CN;

а інший із R² і R³ є галогеном або (C₁-C₆)алкілом;

R⁴ є фтором, хлором або метилом;

R⁵ є H або метилом;

A є фенілом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом, де карбонільний фрагмент і L 1,3 заміщені на кільці A;

m дорівнює 0, або m дорівнює 1, і R^A є (C₁-C₄)алкілом; і

L є O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH або CH(OH);

B є необов'язково заміщеним (C₃-C₆)циклоалкілом, фенілом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом;

де вказаний (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро і (C₁-C₄) алкілC(O) -;

або фрагмент -L-B є (C₃-C₆)алкілом, (C₃-C₆)алкокси, галоген(C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)алкенілом або (C₃-C₆)алкенілокси;

або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі.

Альтернативні визначення різних груп і груп замісників формули (I), представлених в описі, призначені для конкретного опису кожного виду сполуки, описаних у цьому документі індивідуально, а також груп одного або декількох видів сполук. Обсяг цього винаходу охоплює будь-яке поєднання визначень цих груп і замісників груп. Сполуками за цим винаходом є лише ті сполуки, які розглядаються як "хімічно стабільні", що буде зрозуміле фахівцям у цій галузі.

Використаний у цьому документі термін "алкіл" позначає насичену, лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що має визначене число атомів вуглецю. Термін "(C₁-C₄)алкіл" відноситься до алкільної групи, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові алкіли охоплюють, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил.

Коли позначення замісника, такого як "алкіл", використовується у поєднанні з позначенням іншого замісника, наприклад, такого як у "гідрокси(C₁-C₄)алкіл" або "арил(C₁-C₄)алкіл", термін зв'язуючого замісника (наприклад, алкіл) охоплює дивалентну групу, де точка приєднання здійснюється через цей замісник. Приклади "арил(C₁-C₄)алкільних" груп охоплюють, але не обмежуються ними, бензил (фенілметил), 1-метилбензил (1-фенілетил) і фенетил (2-фенілетил). Приклади "гідрокси(C₁-C₄)алкільних" груп охоплюють, але не обмежуються ними, гідроксиметил, гідроксіетил і гідроксіізопропіл.

Термін "галоген(C₁-C₄)алкіл" позначає групу, що має один або декілька атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, що знаходяться на одному або декількох атомах вуглецю алкільного фрагменту, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади "галоген(C₁-C₄)алкільної" групи охоплюють, але не обмежуються ними, -CF₃ (трифторметил), -CCl₃ (трихлорметил), 1,1-дифторетил, 2,2,2-трифторетил і гексафторізопропіл.

Термін "алкеніл" відноситься до прямої або розгалуженої вуглеводневої групи, що має щонайменше від 1 до 3 подвійних зв'язків вуглець-вуглець. Приклади охоплюють етеніл і пропеніл.

Термін "алкокси" відноситься до "алкіл-окси-" групи, що містить алкільний фрагмент, приєднаний через зв'язуючий атом кисню. Наприклад, термін "(C₁-C₄)алкокси" позначає насичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий фрагмент, що має принаймні від 1 до 4 атомів вуглецю, приєднаний через зв'язуючий атом кисню. Типові "(C₁-C₄)алкокси" групи охоплюють, але не обмежуються ними, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси і трет-бутокси.

Термін "галоген(C₁-C₄)алкокси" відноситься до групи "галогеналкіл-окси-", що містить фрагмент "галоген(C₁-C₄)алкіл", приєднаний через зв'язуючий атом кисню, де "галоген(C₁-C₄)алкіл" відноситься до фрагмента, що має один або декілька атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, що знаходяться на одному або декількох атомах вуглецю алкільного фрагмента, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові "галоген(C₁-C₄)алкокси" групи охоплюють, але не обмежуються ними, -OCHF₂ (дифторметокси), -OCF₃ (трифторметокси), -OCH₂CF₃ (трифторетокси) і -OCH(CF₃)₂ (гексафторізопропокси).

Карбоциклічна група є циклічною групою, в якій усі члени кільця є атомами вуглецю, яка може бути насиченою, частково ненасиченою (неароматичною) або повністю ненасиченою (ароматичною). Термін "карбоциклічний" охоплює циклоалкіл і арильні групи.

Термін "циклоалкіл" відноситься до неароматичної насиченої циклічної вуглеводневої групи, що містить визначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, термін "(C₃-C₆)циклоалкіл" відноситься до неароматичного циклічного вуглеводневого кільця, що має від трьох до шести атомів вуглецю в кільці. Типові "(C₃-C₆)циклоалкільні" групи охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Терміни "циклоалкілокси" або "циклоалкокси" відносяться до групи, що містить циклоалкільний фрагмент, указаний вище, приєднаний через зв'язуючий атом кисню. Типові "(C₃-C₆)циклоалкілокси" групи охоплюють циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси і циклогексилокси.

Термін "арил" відноситься до групи або фрагменту, що містить ароматичний моноциклічний або біциклічний вуглеводневий радикал, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю в кільці, і що має щонайменше одне ароматичне кільце. Прикладами "арильних" груп є феніл, нафтил, інденіл і дигідроінденіл (інданіл). Зазвичай у сполуках за цим винаходом арил є фенілом.

Гетероциклічна група є циклічною групою, що має як кільцеві члени атоми щонайменше двох різних елементів, де циклічна група може бути насиченою, частково ненасиченою (неароматичною) або повністю ненасиченою (ароматичною). Терміни "гетероциклічні" або "гетероциклілі" охоплюють гетероциклоалкільні і гетероарильні групи. Слід розуміти, що терміни гетероциклічний, гетероциклілі, гетероарил і гетероциклоалкіл охоплюють стабільні групи, де гетероатом азоту у кільці необов'язково окислений (наприклад, гетероарильні групи, що містять N-оксид, такі як оксо-піридил (піридил-N-оксид) і оксо-оксадіазоліл (оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазоліл), або де гетероатом сірки в кільці необов'язково окислений (наприклад, гетероциклоалкільні групи, що містять сульфони, або сульфоксидні фрагменти, такі як тетрагідротієніл-1-оксид (тетрагідротієніл сульфоксид, тетрагідротієніл сульфоксид) і тетрагідротієніл-1,1-діоксид (тетрагідротієніл сульфон)).

Термін "гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичної моноциклічної або біциклічної групи, що містить 3-10 атомів у кільці, яка є насиченою або має одну або декілька мір ненасиченості і містить один або декілька (зазвичай один або два) гетероатомних замісників, незалежно вибраних із кисню, сірки і азоту. Приклади "гетероциклоалкільних" груп охоплюють, але не обмежуються ними, азиридиніл, тіраніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піролініл, піразолідиніл, піразолініл, імідазолідиніл, імідазолініл, оксазолініл, тіазолініл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, 1,3-діоксоланіл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл, 1,3-дитіаніл, 1,4-оксатіоланіл, 1,4-оксатіаніл, 1,4-дитіаніл, морфолініл, тіоморфолініл, гексагідро-1H-1,4-діазепініл, азабіцикло[3,2,1]октил, азабіцикло[3,3,1]ноніл, азабіцикло[4,3,0]ноніл, оксабіцикло[2,2,1]гептил, 1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіраніл і 1,5,9-триазациклододецил.

Приклади "4-членних гетероциклоалкільних" груп охоплюють оксетаніл, тіетаніл і азетидиніл.

Термін "5-6-членний гетероциклоалкіл" є неароматичною моноциклічною групою, яка є насиченою або частково ненасиченою, такою, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, яка містить один або два гетероатоми, незалежно вибраних із кисню, сірки і азоту. Типові приклади 5-6-членних гетероциклоалкільних груп охоплюють, але не обмежуються ними, піролідиніл,

піперидиніл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл і тіоморфолініл.

"Гетероарил" позначає групу або фрагмент, що містить ароматичний моноциклічний або біциклічний радикал, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів, у тому числі від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Цей термін охоплює також біциклічні гетероциклічні арильні групи, що містять або арильний кільцевий фрагмент, конденсований із гетероциклоалкілним кільцевим фрагментом, або гетероарильний кільцевий фрагмент, конденсований із циклоалкілним кільцевим фрагментом.

Ілюстративні приклади гетероарилів охоплюють, але не обмежуються ними, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл (піридил), оксо-піридил (піридил-N-оксид), піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, бензофураніл, ізобензофурил, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксоліл, дигідробензодіоксиніл, бензотієніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, дигідроіндоліл, бензімідазоліл, дигідробензімідазоліл, бензоксазоліл, дигідробензоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, дигідробензоізотіазоліл, індазоліл, імідазопіридиніл, піразолопіридиніл, бензотриазоліл, триазолопіридиніл, пуриніл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, циннолініл, фталазиніл, хіназолініл, 1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1, 8-нафтиридиніл і птеридиніл.

Як використовується у цьому винаході, "5-6-членний гетероарил" позначає ароматичну моноциклічну групу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, у тому числі принаймні один атомом вуглецю, і від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Деякі 5-членні гетероарильні групи містять один кільцевий гетероатом азоту, кисню або сірки, і, необов'язково, містять 1, 2 або 3 додаткових кільцевих атомів азоту. Деякі 6-членні гетероарильні групи містять 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів азоту. Приклади 5-членних гетероарильних груп охоплюють фурил (фураніл), тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл і оксо-оксадіазоліл. Вибрані 6-членні гетероарильні групи містять піридиніл, оксо-піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл і триазиніл.

Біциклічні гетероарильні групи охоплюють 6,5-конденсовані гетероарильні (9-членний гетероарил), і 6,6-конденсовані гетероарильні (10-членний гетероарил) групи. Приклади 6,5-конденсованих гетероарильних (9-членний гетероарил) груп охоплюють бензотієніл, бензофураніл, індоліл, індолініл, ізоіндоліл, ізоіндолініл, індазоліл, індолізиніл, ізобензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіадіазоліл, бензотриазоліл, 1,3-бензоксатіол-2-он-іл (2-оксо-1,3-бензоксатіоліл), пуриніл і імідазопіридиніл.

Приклади 6,6-конденсованих гетероарильних (10-членний гетероарил) груп охоплюють хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл (1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл), хіназолініл, хіноксалініл, 4Н-хінолізиніл, тетрагідрохінолініл, циннолініл і птеридиніл.

Якщо не вказане інше, всі біциклічні кільцеві системи можуть бути приєднані в будь-якому відповідному положенні на будь-якому кільці.

Терміни "галоген" і "гало" відносяться до хлор, фтор, бром або йод замісникам. "Оксо" є фрагментом кисню з подвійним зв'язком; наприклад, у разі приєднання безпосередньо до атома вуглецю, утворює карбонільний фрагмент (C=O). "Гідрокси" або "гідроксил" позначає радикал -ОН. Використаний у цьому документі термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Використаний у цьому документі термін "необов'язково заміщений" позначає, що група (така як алкільна, циклоалкільна, алкокси, гетероциклоалкільна, арильна або гетероарильна група) або кільце, або фрагмент (такі як карбоциклічне або гетероциклічне кільце або фрагмент) можуть бути заміщені, або, група, кільце або фрагмент, як визначено, можуть бути заміщені одним або декількома замісником(-ами). У разі, коли групи можуть бути вибрані з числа альтернативних груп, вибрані групи можуть бути однаковими або різними.

Термін "незалежно" позначає, що, коли вибраний більше ніж один замісник із числа можливих замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними.

Термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до таких сполук, речовин, композицій і лікарських форм, які з медичної точки зору придатні для використання у контакті з тканинами людини і тварин без прояву надмірної токсичності, роздратування або інших проблем або ускладнень, співмірного розумному співвідношенню користь/ризик.

Використані у цьому винаході терміни "сполука(и) за винаходом" або "сполука(и) за цим винаходом" позначають сполуку формули (I), зокрема, сполуку будь-якої з формул (I-IV), як

визначено у цьому документі, в будь-якій її формі, тобто, будь-якій сольовій або несольовій формі (наприклад, у формі її вільної кислоти або основи, або у формі солі, зокрема, фармацевтично прийнятній солі) і будь-якій фізичній формі (наприклад, у тому числі нетверді форми (наприклад, рідкі або напівтверді форми)), а також тверді форми (наприклад, аморфні
5 або кристалічні форми, специфічні поліморфні форми, сольватні форми, у тому числі гідратні форми (наприклад, моно-, ди- і напівгідрати)) і суміші різних форм.

Відповідно, в обсяг цього винаходу включені сполуки формули (I), зокрема, сполуки будь-якої з формул (I-IV), як визначено в цьому документі, в будь-якій його сольовій або несольовій формі, і в будь-якій його фізичній формі і суміші різних форм. Хоча вказані сполуки включені в
10 обсяг цього винаходу, повинно бути зрозуміло, що сполуки формули (I), зокрема, сполуки будь-якої з формул (I-IV), як визначено у цьому документі, в будь-якій її сольовій або несольовій формі і в будь-якій фізичній формі, можуть мати різні рівні активності, різну біодоступність і різну придатність до обробки з метою одержання лікарського засобу.

В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом $X \in O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2, CF_2, CH(CH_3), N(CH_3)$ або $CH(OH)$. У конкретному варіанті реалізації $X \in O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2$ або $N(CH_3)$. В іншому варіанті реалізації $X \in S, SO, SO_2$ або CO . У ще одному варіанті реалізації $X \in CF_2, CH(CH_3)$ або $CH(OH)$. У додатковому варіанті реалізації $X \in O, CH_2, NH$ або $N(CH_3)$. В окремих варіантах $X \in O$ або CH_2 . У деяких варіантах реалізації $X \in O$ або CH_2 .

В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом $Y \in CH_2$ або CH_2CH_2 . В іншому варіанті реалізації $Y \in CH_2CH_2$. У деяких варіантах реалізації $Y \in CH_2$.

В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом Z^1, Z^2, Z^3 , і Z^4 кожен $\in CH$. У іншому варіанті реалізації $Z^1 \in CR^1$, і Z^2, Z^3 і $Z^4 \in$ кожен, CH . У додатковому варіанті реалізації Z^1, Z^2 , і Z^4 кожен $\in CH$, і $Z^3 \in CR^3$. У додатковому варіанті реалізації Z^1, Z^3 , і Z^4 кожен $\in CH$, і $Z^2 \in CR^2$. У ще
20 одному варіанті реалізації Z^1, Z^2 і Z^3 кожен $\in CH$, і $Z^4 \in CR^4$. В іншому варіанті реалізації Z^1 і $Z^2 \in CH$, $Z^3 \in CR^3$, і $Z^4 \in CR^4$. В іншому варіанті реалізації Z^1 і $Z^4 \in CH$, $Z^2 \in CR^2$, і $Z^3 \in CR^3$. В іншому варіанті реалізації Z^1 і $Z^3 \in CH$, $Z^2 \in CR^2$, і $Z^4 \in CR^4$. В іншому варіанті реалізації $Z^1 \in CH$, $Z^2 \in CR^2$, $Z^3 \in CR^3$, і $Z^4 \in CR^4$.

У ще одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом Z^1 і Z^3 обидва $\in N$, $Z^2 \in CH$, і $Z^4 \in CH$ або CR^4 . У ще одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом, Z^1 і Z^3 обидва $\in N$, $Z^2 \in CH$ або CR^2 , і $Z^4 \in CH$. У інших варіантах реалізації $Z^1 \in N$, $Z^2 \in CR^2$, і Z^3 і $Z^4 \in CH$. У інших
30 варіантах реалізації $Z^3 \in N$, і Z^2, Z^3 і $Z^4 \in CH$.

В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом $R^1 \in$ фтором. У іншому варіанті реалізації $R^1 \in$ метилом.

В одному варіанті реалізації один з R^2 і $R^3 \in$ галогеном, ціано, (C_1-C_6) алкілом, галоген (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, гідроксилом, $B(OH)_2$, $-COOH$, галоген (C_1-C_4) алкіл $C(OH)_2$ -, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкіл SO_2 -, (C_1-C_4) алкіл $SO_2NHC(O)$ -, (C_1-C_4) алкіл $C(O)NH$ -, $((C_1-C_4)алкіл)((C_1-C_4)алкіл)NC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)N(C_1-C_4)алкіл$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкіл $SO_2(C_2-C_4)$ алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, гідрокси (C_1-C_4) алкілOC(O)NH-, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $C(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкіл-NHC(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкокси-, 3-6-членним циклоалкілом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил- $C(O)NH$,

де вказаний 3-6-членний циклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу і, $-(C_1-C_4)алкіл-CN$;

а інший із R^2 і $R^3 \in$ галогеном, ціано або (C_1-C_6) алкілом.

У одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом один із R^2 і $R^3 \in$ галогеном, ціано, (C_1-C_6) алкілом, галоген (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, гідроксилом, $B(OH)_2$, $-COOH$, галоген (C_1-C_4) алкіл $C(OH)_2$ -, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкокси, $(C_1-C_4)алкіл SO_2 -, $(C_1-C_4)алкіл $SO_2NHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)NH$ -, $((C_1-C_4)алкіл)((C_1-C_4)алкіл)NC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)N(C_1-C_4)алкіл$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкіл $SO_2(C_2-C_4)$ алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, гідрокси (C_1-C_4) алкілOC(O)NH$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $C(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкіл-NHC(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкокси-, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил- $C(O)NH$,$

де вказаний 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу і, $-(C_1-C_4)алкіл-CN$;

а інший із R^2 і R^3 є галогеном або (C_1-C_6) алкілом.

У іншому варіанті реалізації R^2 є галогеном, ціано, (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, гідроксилом, $B(OH)_2$, $-COOH$, галоген (C_1-C_4) алкіл $C(OH)_2$ -, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкокси, 3-5-членним циклоалкілом або 5-6-членним гетероарилом, де вказаний 3-5-членний циклоалкіл або 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений (C_1-C_3) алкільним замісником; і Z^3 є CH або CR^3 , і R^3 є ціано, (C_1-C_6) алкіл або 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений (C_1-C_3) алкільним замісником. У іншому варіанті реалізації R^2 є галогеном, ціано, (C_1-C_6) алкілом, гідроксилом, $B(OH)_2$, $-COOH$, галоген (C_1-C_4) алкіл $C(OH)_2$ -, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкокси або 5-6-членним гетероарилом, де вказаний 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений (C_1-C_3) алкільним замісником; і Z^3 є CH .

У іншому варіанті реалізації R^3 є галогеном, (C_1-C_6) алкілом, галоген (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $B(OH)_2$, $-COOH$, (C_1-C_4) алкіл SO_2 -, (C_1-C_4) алкіл $SO_2NHC(O)$ -, (C_1-C_4) алкіл $C(O)NH$ -, $((C_1-C_4)алкіл)((C_1-C_4)алкіл)NC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)N(C_1-C_4)алкіл$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)$ алкіл $NHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілSO_2(C_2-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, гідрокси $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $C(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкіл-NHC(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкокси$ -, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил- $C(O)NH$, при цьому вказаний 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені (C_1-C_3) алкілом або $-(C_1-C_3)алкіл-CN$; і Z^2 є CH .

У іншому варіанті реалізації R^3 є галогеном, (C_1-C_6) алкілом, галоген (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, $B(OH)_2$, $-COOH$, $(C_1-C_4)алкілSO_2$ -, $(C_1-C_4)алкілSO_2NHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)NH$ -, $((C_1-C_4)алкіл)((C_1-C_4)алкіл)NC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілC(O)N(C_1-C_4)алкіл$ -, $(C_1-C_4)алкокси(C_2-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілSO_2(C_2-C_4)алкілNHC(O)$ -, $(C_1-C_4)алкілNHC(O)NH$ -, $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, гідрокси $(C_1-C_4)алкілOC(O)NH$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $C(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкіл-NHC(O)$ -, 5-6-членним гетероциклоалкіл- $(C_1-C_4)алкокси$ -, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероарил- $C(O)NH$, при цьому вказаний 5-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені (C_1-C_3) алкілом або $-(C_1-C_3)алкіл-CN$; і Z^2 є CH .

У конкретних варіантах реалізації R^2 є фтором, хлором, бромом, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, OH , $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$, $CH_3OCH_2CH_2O$ -, циклопропілом, 5H-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У інших конкретних варіантах реалізації R^2 є фтором, хлором, бромом, $-CN$, $-CH_3$, OH , $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$, $CH_3OCH_2CH_2O$ -, 5H-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У іншому конкретному варіанті реалізації R^2 є хлором, бромом, $-CN$, $-CH_3$, OH , $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$, $CH_3OCH_2CH_2O$ -, 5H-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У конкретних варіантах реалізації R^3 є фтором, хлором, бромом, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $B(OH)_2$, $-COOH$, CH_3SO_2 -, $CH_3SO_2NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $CH_3C(O)$ -, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$ -, $HOCH_2CH_2C(O)NH$ -, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$ -, $CH_3CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3C(O)NH$ -, морфолін-4-іл- CO -, піролідін-1-іл- $CH_2CH_2NHC(O)$ -, піридин-2-ілом, тетрагідрофуран-2-іл- CH_2O -, піролідін-1-іл- CH_2CH_2O -, тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, піразол-4-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл- $C(O)NH$ -, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У інших конкретних варіантах реалізації R^3 є фтором, хлором, бромом, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, $-COOH$, CH_3SO_2 -, $CH_3SO_2NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $CH_3C(O)$ -, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$ -, $HOCH_2CH_2C(O)NH$ -, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$ -, $CH_3CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3C(O)NH$ -, морфолін-4-іл- CO -, піролідін-1-іл- $CH_2CH_2NHC(O)$ -, тетрагідрофуран-2-іл- CH_2O -, піролідін-1-іл- CH_2CH_2O -, тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл- $C(O)NH$ -, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У інших варіантах реалізації R^3 є фтором, хлором, бромом, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, $-COOH$, CH_3SO_2 -, $CH_3SO_2NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $CH_3C(O)$ -, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$ -, $HOCH_2CH_2C(O)NH$ -, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$ -, $CH_3CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3C(O)NH$ -, морфолін-4-іл- CO -, піролідін-1-іл- $CH_2CH_2NHC(O)$ -, тетрагідрофуран-2-іл- CH_2O -, піролідін-1-іл- CH_2CH_2O -, тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл- $C(O)NH$ або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом.

У одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом R^4 є фтором, хлором, метилом або

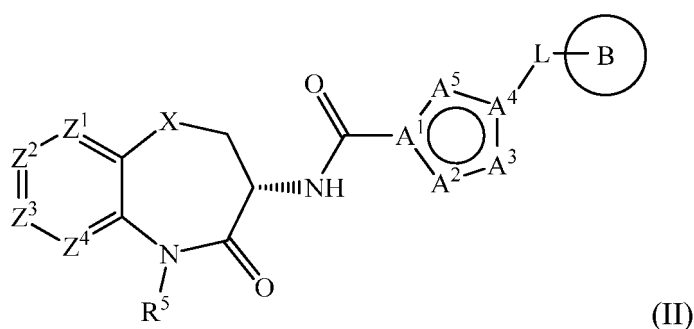
трифторметилом. У іншому варіанті реалізації R^4 є фтором. У ще одному варіанті реалізації R^4 є метилом.

У одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом R^5 є H. У іншому варіанті реалізації R^5 є метилом.

5 У одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом A є фенолом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом, де карбонільний фрагмент і L 1,3 заміщені на кільці A.

В іншому варіанті реалізації A є 5-членним гетероарилом, що містить один атом кисню або сірки і, необов'язково, що містить один або два атоми азоту; зокрема, A є фенолом, тієнілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тiazолілом або оксадіазолілом (конкретніше, 1,2,4-оксадіазолілом або 1,3,4-оксадіазолілом). У іншому варіанті реалізації A є 5-членним гетероарилом, що містить один атом азоту і, необов'язково, що містить один, два або три додаткові атоми азоту, зокрема; A є піролілом, піразолілом, імідазолілом, триазолілом (конкретніше, 1,2,3-триазолілом або 1,2,4-триазолілом) або тетразолілом. У деяких варіантах реалізації A є триазолілом. У ще одному
15 варіанті реалізації цього винаходу A є, зокрема, 5 або 6-членним гетероциклоалкілом, A є піперидинілом або піролідинілом. У додатковому варіанті реалізації цього винаходу A є 6-членною ароматичною групою, вибраною з фенолу і піридилу.

Інший варіант реалізації цього винаходу відноситься до сполуки, що відповідає формулі (II):



20 в якій:

A^1 є C,

A^4 є C або N,

і A^2 , A^3 і A^5 , кожен, незалежно, вибрані з CH, CR^A , O, S, N, NH і NR^A з утворенням фурилу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, оксадіазолілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу або тетразолільного кільцевого фрагменту,

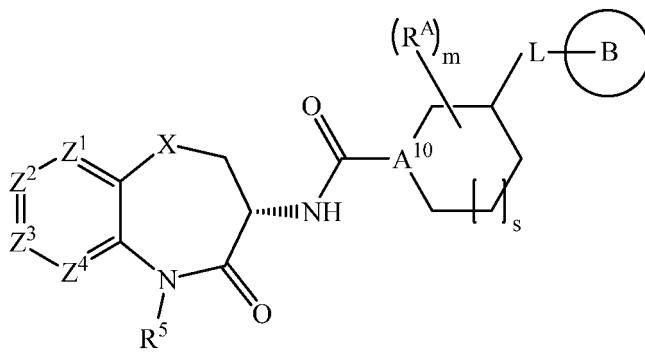
25 де вказаний кільцевий фрагмент містить 0 або 1 CR^A і NR^A ; і

де X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , L і B є такими, як визначено в цьому документі, або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах реалізації A^1 є C, A^4 є C або N, і A^2 , A^3 і A^5 кожен незалежно вибрані з
30 CH, O, N і NH з утворенням оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу або тетразолільного кільцевого фрагменту.

У інших деяких варіантах реалізації A^1 і A^4 є, кожен C, і A^2 , A^3 і A^5 кожен незалежно вибрані з N і NH із утворенням триазолільного кільцевого фрагменту.

Інший варіант реалізації цього винаходу, де A є піперидинілом або піролідинілом, може бути
35 представлений формулою (III):

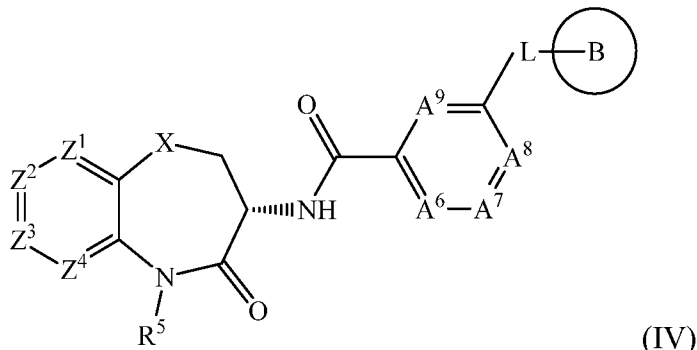


де s дорівнює 0 або 1, A^{10} є N і X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , R^A , m, L і B є такими, як визначено в цьому документі. У конкретних варіантах реалізації m дорівнює 0, і A є незаміщеним

піперидинільним або піролідинільним фрагментом.

В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом m дорівнює 0. В іншому варіанті реалізації m дорівнює 1, і R^A є (C₁-C₄)алкілом, зокрема, R^A є (C₁-C₂)алкілом. У деяких варіантах реалізації R^A є метилом.

- 5 Ще один варіант реалізації цього винаходу, де A є фенолом, піридинілом або піридиніл-N-оксидом, може бути представлений формулою (IV):



у якій:

A^6, A^7, A^8 і A^9 є, кожен, CH;

- 10 один з A^6, A^7, A^8 і A^9 є CR^A , а інші A^6, A^7, A^8 і A^9 є CH;

один з A^6, A^7, A^8 і A^9 є N, а інші A^6, A^7, A^8 і A^9 є CH;

один з A^6, A^7, A^8 і A^9 є N-O, а інші A^6, A^7, A^8 і A^9 є CH;

і X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, L і B є такими, як визначено в цьому документі.

- 15 В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом L є O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH або CH(OH). У іншому варіанті реалізації L є O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) або CH(OH). В іншому варіанті реалізації L є CH₂O, CH₂CH₂, CH₂NH або CH₂N(CH₃). У додатковому варіанті реалізації L є N(CH₃), CH(CH₃) або CH(OH). В іншому додатковому варіанті реалізації L є -(R)CH(CH₃). У ще одному варіанті реалізації L є O, CH₂ або NH. У одному конкретному варіанті реалізації L є O. У іншому конкретному варіанті реалізації L є CH₂.

- 20 В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом B є необов'язково заміщеним (C₃-C₆)циклоалкілом, фенолом, 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом; де вказаний (C₃-C₆)циклоалкіл, фенол, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро і (C₁-C₄)алкілC(O)-. В одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом B є необов'язково заміщеним 5-6-членним гетероарилом або 5-6-членним гетероциклоалкілом. У одному варіанті реалізації B є необов'язково заміщеним піразолілом, тієнілом, піридинілом (піридиллом), оксо-піридиллом, піримідинілом, ізоксазолілом, морфолінілом, тетрагідропіранілом або тетрагідрофуранілом, де піразоліл, тієніл, піридиніл (піридил), оксо-піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, морфолініл, тетрагідропіраніл або тетрагідрофураніл необов'язково заміщений одним або двома незалежно вибраними (C₁-C₄)алкільними замісниками. В іншому варіанті реалізації B є необов'язково заміщеним піразолілом, тієнілом, піридинілом (піридиллом), оксо-піридиллом, піримідинілом, ізоксазолілом, морфолінілом або тетрагідрофуранілом, де піразоліл, тієніл, піридиніл (піридил), оксо-піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, морфолініл або тетрагідрофураніл необов'язково заміщений одним або двома незалежно вибраними (C₁-C₄)алкільними замісниками. У конкретних варіантах реалізації B є тієн-2-ілом (тіофен-2-ілом), 5-метил-тієн-2-ілом (5-метил-тіофен-2-ілом), піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом або 2-метилпіримідин-5-ілом.

- 30 У інших конкретних варіантах реалізації B є тієн-2-ілом (тіофен-2-ілом), 5-метил-тієн-2-ілом (5-метил-тіофен-2-ілом), піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом і 2-метилпіримідин-5-ілом.

- 35 У конкретних варіантах реалізації B є тієн-2-ілом, піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом і 2-метилпіримідин-5-ілом.

У іншому варіанті реалізації сполук за цим винаходом B є незаміщеним (C₃-C₆)циклоалкілом

або фенілом. У конкретному варіанті реалізації цього винаходу В є незаміщеним циклопропілом, циклобутилом, цикlopентилом або циклогексилом. У конкретному варіанті реалізації В є незаміщеним цикlopентилом або циклогексилом. У іншому конкретному варіанті реалізації сполук за цим винаходом В є незаміщеним фенілом.

У іншому конкретному варіанті реалізації В є заміщеним фенілом. У одному варіанті реалізації В є фенілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро і (C₁-C₄)алкілC(O)-. В інших варіантах реалізації В є фенілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₃)алкілу і (C₁-C₃)алкокси. У конкретних варіантах реалізації В є фенілом, заміщеним замісником, вибраним із фтору, хлору, бром, йоду, нітро, метилу, етилу, ізопропілу, трифторметилу, метокси і -COCH₃. У конкретних варіантах реалізації В є фенілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з йоду, фтору, хлору, бром, метилу і метокси.

У одному конкретному варіанті реалізації В є фенілом, заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, бром і метилу, зокрема, В є фенілом, заміщеним 1 або 2 фтор-замісниками. У конкретних варіантах реалізації В є цикlopентилом, циклогексилом, 2-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-трифторметилфенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2-йодфенілом, 3-бромфенілом, 4-бромфенілом, 4-хлорфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 3,4-дифторфенілом, 3,5-дифторфенілом або 4-метоксифенілом. У інших варіантах реалізації В є 2,3-дифторфенілом або 2,6-дифторфенілом.

У одному варіанті реалізації сполук за цим винаходом фрагмент -L-V є (C₃-C₆)алкілом, (C₃-C₆)алкокси, галоген(C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)алкенілом або (C₃-C₆)алкенілокси. В іншому варіанті реалізації фрагмент -L-V є (C₃-C₆)алкілом, (C₃-C₆)алкокси або (C₃-C₅)алкенілокси. У конкретних варіантах реалізації -L-V є OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ або -CH₂CH₂CH(CH₃)₂. В інших конкретних варіантах реалізації -L-V є OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ або -CH₂CH(CH₃)₂.

Типові сполуки за цим винаходом охоплюють сполуки за прикладами. Слід взяти до уваги, що цей винахід охоплює сполуку формули (I) у вигляді вільної основи і солей, наприклад, у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполук формули (I) у вигляді вільної основи. У іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполук формули (I) у вигляді солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі. Також необхідно прийняти до уваги, що в одному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук за прикладами у вигляді вільної основи. В іншому варіанті реалізації винахід відноситься до сполук за прикладами у вигляді солей, зокрема, фармацевтично прийнятної солі.

Зокрема, цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду; (S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду і 5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або їх солям, зокрема, фармацевтично прийнятної солі. Зокрема, цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду; (S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або 5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або їх фармацевтично прийнятним солям.

Конкретніше, цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду і (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або їх фармацевтично прийнятним солям.

Цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі. Відповідно, одна конкретна сполука за винаходом є (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (вільна основа). В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є сіллю (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є фармацевтично прийнятною сіллю (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є сіллю додавання основи до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. У ще одному варіанті реалізації сполука за винаходом є кристалічною формою безводного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-

іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа), що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що представлена на фігурі 7. У ще одному варіанті реалізації конкретна сполука за винаходом є кристалічною формою безводного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа), що характеризується дифракційними даними, представленими у Таблиці 1.

Цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі. Відповідно, одна конкретна сполука за винаходом є (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамідом (вільна основа). В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є сіллю (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є фармацевтично прийнятною сіллю (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. В іншому варіанті реалізації сполука за винаходом є сіллю додавання основи до (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[б]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду.

У конкретному варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I), в якій:

X є O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ або N(CH₃);

Y є CH₂ або CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³ і Z⁴ кожен є CH; або Z¹ є CR¹, і Z², Z³ і Z⁴ кожен є CH; або Z¹, Z² і Z⁴ кожен є CH, і Z³ є CR³; або Z¹, Z³ і Z⁴ кожен є CH, і Z² є CR²; або Z¹, Z² і Z³ кожен є CH, і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ і Z² є CH, Z³ є CR³, і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ і Z⁴ є CH, Z² є CR², і Z³ є CR³; або Z¹ і Z³ є CH, Z² є CR², і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ є CH, Z² є CR², Z³ є CR³, і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ і Z³ обидва є N, Z² є CH, і Z⁴ є CH або CR⁴; або Z¹ і Z³ обидва є N, Z² є CH або CR², і Z⁴ є CH; або Z¹ є N, Z² є CR⁴, і Z³ і Z⁴ є CH; або Z³ є N, і Z², Z³ і Z⁴ є CH;

R¹ є метилом,

R² є фтором, хлором, бромом, -CN-CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂, CH₃OCH₂CH₂O-, циклопропілом, 5Н-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом;

R³ є фтором, хлором, бромом, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃°C(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃°C(O)NH-, морфолін-4-іл-CO-, піролідін-1-іл-CH₂CH₂NHC(O)-, піридин-2-іл, тетрагідрофуран-2-іл-CH₂O-, піролідін-1-іл-CH₂CH₂O-, тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, піразол-4-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл-C(O)NH-, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом;

R⁴ є фтором, хлором, метилом або трифторметилом;

R⁵ є Н або метилом;

A є фенілом, тієнілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, 1,3,4-оксадіазолілом, піролілом, піразолілом, імідазолілом, 1,2,3-триазолілом, 1,2,4-триазолілом, тетразолілом, піперидинілом, піролідинілом, фенілом або піридиллом;

m дорівнює 0, або m дорівнює 1, і R^A є метилом;

L є O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), -(R)CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) або CH(OH); і

B є тієн-2-ілом, 5-метил-тієн-2-ілом, піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідропіран-3-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом, 2-метилпіримідин-5-ілом, циклопентилом, циклогексилом, фенілом, 2-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-трифторметилфенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2-йодфенілом, 3-бромфенілом, 4-бромфенілом, 4-хлорфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 3,4-дифторфенілом, 3,5-дифторфенілом, 4-метоксифенілом, 2,3-дифторфенілом або 2,6-дифторфенілом;

або -L-B-R^B є OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ або -CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

або її солі, зокрема, її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому конкретному варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I), в якій:

X є O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ або N(CH₃);

Y є CH₂ або CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³ і Z⁴ кожен є CH; або Z¹ є CR¹, і Z², Z³ і Z⁴ кожен є CH; або Z¹, Z² і Z⁴ кожен є CH, і Z³ є CR³; або Z¹, Z³ і Z⁴ кожен є CH, і Z² є CR²; або Z¹, Z² і Z³ кожен є CH, і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ і Z³ є CH, Z² є CR², і Z⁴ є CR⁴; або Z¹ і Z³ обидва є N, Z² є CH, і Z⁴ є CH або CR⁴; або Z¹ є N, Z² є CR⁴, і Z³ і

$Z^4 \in \text{CH}$; або $Z^3 \in \text{N}$, і Z^2 , Z^3 і $Z^4 \in \text{CH}$;

$R^1 \in \text{метилом}$,

$R^2 \in \text{фтором, хлором, бромом, } -\text{CN}, -\text{CH}_3, \text{OH}, \text{B}(\text{OH})_2, \text{CF}_3\text{C}(\text{OH})_2, \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \text{5H-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом}$;

5 $R^3 \in \text{фтором, хлором, бромом, } -\text{OCH}_3, \text{B}(\text{OH})_2, -\text{COOH}, \text{CH}_3\text{SO}_2-, \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-, (\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})-, (\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-, \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-, \text{морфолін-4-іл-CO}-, \text{піролідін-1-іл-CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{тетрагідрофуран-2-іл-CH}_2\text{O}-, \text{піролідін-1-іл-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \text{тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл-C}(\text{O})\text{NH}-, \text{5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом}$;

$R^4 \in \text{фтором, хлором, метилом або трифторметилом}$;

$R^5 \in \text{H або метилом}$;

15 $A \in \text{фенілом, тієнілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тіазоліл, 1,2,4-оксадіазолілом, 1,3,4-оксадіазолілом, піролілом, піразолілом, імідазолілом, 1,2,3-триазолілом, 1,2,4-триазолілом, тетразолілом, піперидинілом, піролідинілом, фенілом або піридиллом}$;

m дорівнює 0, або m дорівнює 1, і $R^A \in \text{метилом}$;

$L \in \text{O, S, N}(\text{CH}_3), \text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3), \text{CF}_2, \text{CH}_2\text{O}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3) \text{ або } \text{CH}(\text{OH})$; і

20 $B \in \text{тієн-2-ілом, 5-метил-тієн-2-ілом, піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом, 2-метилпіримідин-5-ілом, цикlopентилом, циклогексиллом, фенілом, 2-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-трифторметилфенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2-йодфенілом, 3-бромфенілом, 4-бромфенілом, 4-хлорфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 3,4-дифторфенілом, 3,5-дифторфенілом або 4-метоксифенілом}$;

25 або $-L-B-R^B \in \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ або } -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

або її солі, зокрема, її фармацевтично прийнятної солі.

30 В іншому конкретному варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I), в якій:

$X \in \text{O, CH}_2, \text{NH або N}(\text{CH}_3)$;

$Y \in \text{CH}_2 \text{ або } \text{CH}_2\text{CH}_2$;

35 Z^1, Z^2, Z^3 і Z^4 кожен $\in \text{CH}$; або $Z^1 \in \text{CR}^1$, і Z^2, Z^3 і Z^4 кожен $\in \text{CH}$; або Z^1, Z^2 і Z^4 кожен $\in \text{CH}$, і $Z^3 \in \text{CR}^3$; або Z^1, Z^3 і Z^4 кожен $\in \text{CH}$, і $Z^2 \in \text{CR}^2$; або Z^1, Z^2 і Z^3 кожен $\in \text{CH}$, і $Z^4 \in \text{CR}^4$; або Z^1 і $Z^3 \in \text{CH}$, $Z^2 \in \text{CR}^2$, і $Z^4 \in \text{CR}^4$; або Z^1 і Z^3 обидва $\in \text{N}$, $Z^2 \in \text{CH}$, і $Z^4 \in \text{CH або CR}^4$; або $Z^1 \in \text{N}$, $Z^2 \in \text{CR}^4$, і Z^3 і $Z^4 \in \text{CH}$; або $Z^3 \in \text{N}$, і Z^2, Z^3 і $Z^4 \in \text{CH}$;

$R^1 \in \text{метилом}$,

$R^2 \in \text{хлором, бромом, } -\text{CN}, -\text{CH}_3, \text{OH}, \text{B}(\text{OH})_2, \text{CF}_3\text{C}(\text{B}(\text{H}))_2, \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \text{5H-тетразол-5-ілом, піразол-3-ілом або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом}$;

40 $R^3 \in \text{фтором, хлором, бромом, } -\text{OCH}_3, \text{B}(\text{OH})_2, -\text{COOH}, \text{CH}_3\text{SO}_2-, \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-, (\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})-, (\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-, \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-, \text{морфолін-4-іл-CO}-, \text{піролідін-1-іл-CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-, \text{тетрагідрофуран-2-іл-CH}_2\text{O}-, \text{піролідін-1-іл-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \text{тетразол-5-ілом, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-ілом, піразол-1-ілом, піразол-3-ілом, 1-метил-піразол-3-ілом, 1-метил-пірол-4-іл-C}(\text{O})\text{NH}- \text{ або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-ілом}$;

$R^4 \in \text{фтором або метилом}$;

$A \in \text{фенілом, тієнілом, оксазолілом, ізоксазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, 1,3,4-оксадіазолілом, піролілом, піразолілом, імідазолілом, 1,2,3-триазолілом, 1,2,4-триазолілом, тетразолілом, піперидинілом, піролідинілом, фенілом або піридиллом}$;

50 m дорівнює 0, або m дорівнює 1, і $R^A \in \text{метилом}$;

$L \in \text{O, S, N}(\text{CH}_3), \text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3), \text{CF}_2, \text{CH}_2\text{O}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3) \text{ або } \text{CH}(\text{OH})$; і

55 $B \in \text{тієн-2-ілом, піразол-1-ілом, 3,5-диметилпіразол-1-ілом, 4-метилпіразол-1-ілом, 3,5-диметилізоксазол-4-ілом, тетрагідрофуран-2-ілом, морфолін-4-ілом, піридин-2-ілом, 2-оксо-піридин-1-ілом, 6-метилпіридин-3-ілом, 2-метилпіримідин-5-ілом, цикlopентилом, циклогексиллом, фенілом, 2-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-трифторметилфенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2-йодфенілом, 3-бромфенілом, 4-бромфенілом, 4-хлорфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 3,4-дифторфенілом, 3,5-дифторфенілом, або 4-метоксифенілом}$;

60 або $-L-B \in \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{ або } -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

В іншому конкретному варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I), де $X \in O$ або CH_2 ; $Y \in CH_2$; Z^1, Z^2 і Z^4 кожен $\in CH$, і $Z^3 \in CR^3$; або Z^1, Z^3 і Z^4 кожен $\in CH$, і $Z^2 \in CR^2$; або Z^1, Z^2 і Z^3 кожен $\in CH$, і $Z^4 \in CR^4$; або Z^1 і $Z^3 \in CH$, $Z^2 \in CR^2$, і $Z^4 \in CR^4$; R^2 \in фтором, хлором, бромом, або $-CH_3$; R^3 \in 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-ілом; R^4 \in фтором; R^5 \in H або метилом; A \in триазолілом; m дорівнює 0; L \in CH_2 ; і B \in цикlopентилом або фенілом; або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятною солі.

Сполуки за цим винаходом містять один або більше асиметричних центрів (що також називаються хіральним центром), таких як хіральний вуглець, або хіральний $-SO-$ фрагмент. Стереохімія хіального вуглецевого центру, присутнього у сполуках за цим винаходом, як правило, представлена в назвах сполук та/або в хімічних структурах, описаних у цьому винаході. Сполуки за цим винаходом, що містять один або декілька хіральних центрів, можуть бути присутніми у вигляді рацемічних сумішей, сумішей діастереоізомерів, енантіомерно збагачених сумішей, діастереомерно збагачених сумішей, або у вигляді енантіомерно або діастереомерно чистих конкретних стереоізомерів.

Індивідуальні стереоізомери сполуки за цим винаходом можуть бути розділені (або суміші стереоізомерів можуть бути збагачені) з використанням способів, відомих фахівцям у цій галузі. Наприклад, таке розділення може бути здійснене (1) шляхом утворення діастереоізомерних солей, комплексів або інших похідних; (2) шляхом селективної взаємодії із стереоізомер-специфічним реагентом, наприклад, шляхом ферментативного окислення або відновлення; або (3) шляхом газорідинної хроматографії або рідинної хроматографії в хіральному середовищі, наприклад, на хіральному носії, такому як силікагель із зв'язаним хіральним лігандом або у присутності хіального розчинника. Фахівцеві у цій галузі буде зрозуміло, що, коли бажаний стереоізомер перетворюється на іншу хімічну структурну одиницю одним з описаних вище способів розділення, для виділення бажаної форми необхідна додаткова стадія. Крім того, конкретні стереоізомери можуть бути синтезовані шляхом асиметричного синтезу з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників або шляхом перетворення одного енантіомеру на інший шляхом асиметричної трансформації.

Винахід також охоплює різні форми дейтерованих сполук за цим винаходом, конкретним прикладом яких є N-[(3S)-7-дейтерований-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл]-5-(фенілметил)-1H-піразол-3-карбоксамід. Кожен використаний атом водню, приєднаний до атома вуглецю, може бути незалежно заміщений атомом дейтерію. Фахівцеві у цій галузі відомо, яким способом синтезувати форми дейтерованих сполук за цим винаходом. Наприклад α -дейтеровані α -амінокислоти є комерційно доступними або можуть бути одержані звичайними способами (див., наприклад: Elmes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40). Використання таких сполук може забезпечити одержання сполук, в яких атом водню на хіральному центрі заміщений атомом дейтерію. При одержанні дейтерованих аналогів сполук за цим винаходом можуть бути використані інші комерційно доступні дейтеровані первинні речовини (див., наприклад, метил- d_3 -амін, доступний від фірми Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), або вони можуть бути синтезовані стандартними способами, що використовують дейтеровані реагенти (наприклад, відновленням із використанням дейтериду літію-алюмінію або бордейтериду натрію, або за допомогою обміну метал-галоген із подальшим гасінням D_2O або метанол- d_3).

Фахівцеві у цій галузі буде зрозуміло, що сольвати (зокрема, гідрати) сполуки формули (I), зокрема, сполука будь-якої з формул (I-IV), у тому числі сольвати солей сполуки формули (I), зокрема, сполука будь-якої з формул (I-IV), можуть бути утворені, якщо молекули розчинника включені у кристалічну решітку в процесі кристалізації. В обсяг цього винаходу включені всі можливі стехіометричні і нестехіометричні сольові та/або гідратні форми.

У випадку, коли описана сполука або її сіль наводиться як приклад або ілюструється структурою, слід розуміти, що сполука або її сіль, у тому числі сольвати (зокрема, гідрати), можуть існувати в кристалічних формах, некристалічних формах або у вигляді їх сумішей. Сполука або її сіль або сольвати (зокрема, гідрати), також можуть демонструвати поліморфізм (тобто здатність існувати в різних кристалічних формах). Ці різні кристалічні форми зазвичай відомі як "поліморфи". Слід розуміти, що, коли описана сполука або її сольвати (зокрема, гідрати) наводяться як приклад або ілюструється структурою, вони також охоплюють усі поліморфи. Поліморфи мають однаковий хімічний склад, але відрізняються упаковкою, геометричним розташуванням атомів і іншими описовими властивостями стану кристалічного тіла. Отже, поліморфи можуть мати різні фізичні властивості, такі як: форма, щільність, твердість, деформативність, стабільність і розчинність. Поліморфи зазвичай мають різні точки плавлення, ІЧ-спектри і порошкові рентгенівські дифрактограми, які можуть бути використані

для ідентифікації. Фахівцеві у цій галузі техніки буде зрозуміло, що різні поліморфні форми можуть бути одержані, наприклад, шляхом зміни або коректування умов, що використовуються при кристалізації/перекристалізації сполуки. Добре відомо і зрозуміло фахівцям у цій галузі техніки, що апарат, що використовується, вологість, температура, орієнтація кристалів порошку і інші параметри, що використовуються при одержанні порошкової рентгенівської дифрактограми (PXRD), може викликати деякі зміни вигляду, інтенсивності і положень ліній у дифрактограмі. Порошкова рентгенівська дифрактограма, яка "по суті відповідає" дифрактограмі, зображеній на фігурі, що представлена в цьому документі, є порошковою рентгенівською дифрактограмою, яку аналізуватиме фахівець у цій галузі техніки, для представлення сполуки, що має кристалічну форму, аналогічну кристалічній формі сполуки, яке дає порошкову рентгенівську дифрактограму, зображену на фігурі. Наприклад, порошкова рентгенівська дифрактограма може бути ідентична дифрактограмі, зображеній на Фіг.7, або, ймовірно, може бути дещо іншою. Така порошкова рентгенівська дифрактограма не обов'язково показує кожну з ліній дифрактограм, представлених у цьому документі, та/або може показати незначну зміну вигляду, інтенсивності або зрушення положення вказаних ліній, обумовлене відмінностями в умовах, пов'язаних із одержанням даних. Фахівець у цій галузі здатний визначити, чи має зразок кристалічної сполуки аналогічну форму або відмінну від форми сполуки, описаній у цьому документі, шляхом порівняння їх порошкових рентгенівських дифрактограм. Наприклад, фахівець у цій галузі техніки може порівняти порошкову рентгенівську дифрактограму зразка кристалічної форми безводного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа) з порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленою на Фіг.7, і, використовуючи досвід і знання у цій галузі, зможе легко визначити, чи відповідає у значній мірі порошкова рентгенівська дифрактограма зразка порошкової рентгенівській дифрактограмі, представленої на Фіг.7. Якщо порошкова рентгенівська дифрактограма у значній мірі відповідає Фіг.7, форма зразка може бути легка і точно визначена як така, що має форму, аналогічну кристалічній формі безводного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа), описаного у цьому документі. Аналогічно, фахівець у цій галузі здатний визначити, чи відповідає, близько, заданий кут дифракції (виражений у^о2θ), одержаний із порошкової рентгенівської дифрактограми, положенню наведеного значення.

Через своє потенційне застосування у медицині солі сполук формули (I), зокрема, сполука будь-якої з формул (I-IV), переважно, є фармацевтично прийнятною. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі можуть охоплювати солі додавання кислоти або основи.

Використаний у цьому документі термін "фармацевтично прийнятний" позначає сполуку, яка є прийнятною для фармацевтичного застосування. Солями і сольватами (наприклад, гідрати і гідрати солей) сполук за винаходом, які придатні для застосування в медицині, є такі солі і сольвати, де протиіон або асоційований розчинник є фармацевтично прийнятним. Солі і сольвати що мають нефармацевтично прийнятні протиіони, або асоційовані розчинники, включені в обсяг цього винаходу, наприклад, для застосування як проміжних сполук при одержанні інших сполук за винаходом і їх солей і сольватів.

Солі можуть бути одержані *in situ* під час кінцевого виділення і очищення сполуки формули (I), зокрема, сполуки будь-якої з формул (I-IV). Якщо основну сполуку формули (I-IV) виділяють у вигляді солі, відповідна форма вільної основи цієї сполуки може бути одержана будь-яким прийнятним способом, відомим у цій галузі, включаючи обробку солі неорганічною або органічною основою, відповідною неорганічною або органічною основою, що має вищий рK_a, ніж форма вільної основи сполуки. Аналогічним чином, якщо описану сполуку, що містить карбонову кислоту або іншу кислотну функціональну групу, виділяють у вигляді солі, відповідна форма вільної кислоти цієї сполуки може бути одержана будь-яким прийнятним способом, відомим у цій галузі, у тому числі обробкою солі неорганічною або органічною кислотою, переважно, неорганічною або органічною кислотою, що має нижчий рK_a, ніж форма вільної кислоти сполуки. Цей винахід також відноситься до перетворення однієї солі сполуки за цим винаходом, наприклад, гідрохлоридної солі, на іншу сіль сполуки за цим винаходом, наприклад, на сіль сірчаної кислоти.

Солі сполук формули (I), зокрема, сполуки формули (I-IV), що містять основний амін або іншу основну функціональну групу, можуть бути одержані будь-яким прийнятним способом, відомим у цій галузі, таким як обробка вільної основи кислотою. Приклади фармацевтично прийнятних солей, утворених таким чином, охоплюють ацетат, адіпат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, камфорат, камфора-сульфонат (камзилат), капрат (деканоат), капроат (гексаноат), каприлат (октаноат), карбонат, бікарбонат, цинамат, цитрат, цикламат,

додецилсульфат (естолат), етан-1,2-дисульфат (едисилат), етансульфонат (езилат), форміат, фумарат, галактарат (мукат), гентизат (2,5-дигідроксибензоат), глюкогептонат (глюцептат), глюконат, глюкоронат, глутамат, глутарат, гліцерофосфат, гліколят, гіпурат, гідробромід, гідрохлорид, гідройодид, ізобутират, лактат, лактобіонат, лаурат, малеат, малат, малонат, манделат, метансульфонат (мезилат), нафталін-1,5-дисульфат (нападизилат), нафталін-сульфонат (напсилат), нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат, дифосфат, пропіонат, піроглутамат, саліцилат, себакат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундециленат, 1-гідрокси-2-нафтоат, 2,2-дихлорацетат, 2-гідроксіетансульфонат (ізотіонат), 2-оксоглутарат, 4-ацетамідобензоат і 4-аміносаліцилат.

Солі описаних сполук, що містять карбонову кислоту або іншу кислотну функціональну групу, можуть бути одержані шляхом взаємодії з прийнятною основою. Така фармацевтично прийнятна сіль може бути одержана за допомогою основи, яка дає фармацевтично прийнятний катіон, який охоплює солі лужних металів (зокрема, натрію і калію), солі лужноземельних металів (зокрема, кальцію і магнію), солі алюмінію і солі амонію, а також солі, одержані з фізіологічно прийнятних органічних основ, таких як триметиламін, триетиламін, морфолін, піридин, піперидин, піколін, дициклогексиламін, N, N'-дибензилетилендіамін, 2-гідроксіетиламін, біс-(2-гідроксіетил)амін, три-(2-гідроксіетил)амін, прокаїн, дибензилпіперидин, дегідроабіетиламін, N, N'-бісдегідроабіетиламін, глюкамін, N-метилглюкамін, коллідін, холін, хінін, хінолін, і основні амінокислоти, такі як лізин і аргінін. У одному варіанті реалізації, фармацевтично прийнятна сіль додавання основи до сполуки формули (I) є її натрієвою або калієвою сіллю.

Оскільки сполуки за цим винаходом призначені для застосування у фармацевтичних композиціях, буде легко зрозуміти, що кожна з них, переважно, представлена по суті в чистому вигляді, наприклад, чистота складає, щонайменше, 60 %, переважніше щонайменше 75 % і, переважно щонайменше 85 %, зокрема щонайменше 98 % (масових % від загальної маси). Неочищені препарати сполук можуть бути використані для одержання чистіших форм, що використовуються у фармацевтичних композиціях.

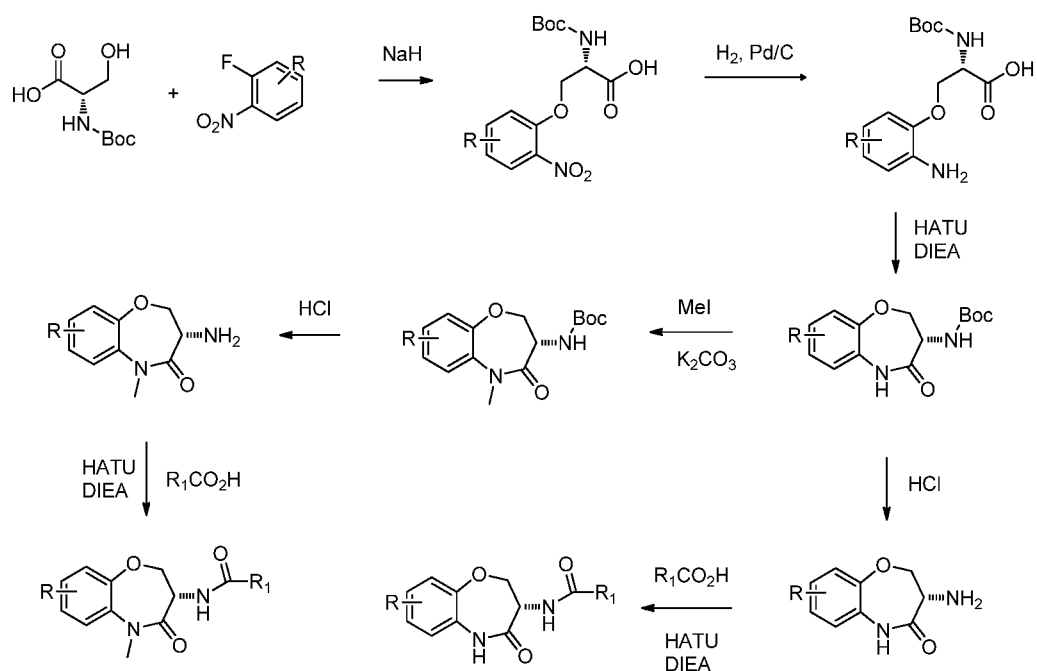
Загальні способи синтезу

Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані способами синтезу, представленими на схемах нижче, або спираючись на знання кваліфікованого хіміка-органіка. Представлений на цих схемах синтез можна застосовувати для одержання сполук за цим винаходом, що мають множину різних груп R, із використанням відповідних попередників, які, за необхідності, відповідним чином захищені для досягнення сумісності з реакціями, описаними у цьому документі. Подальше видалення захисних груп, за необхідності, дає сполуки в основному описаного типу. Оскільки схеми наведені лише із сполуками формул (I-IV), вони ілюструють процеси, які можуть бути використані для одержання сполук за цим винаходом.

Проміжні сполуки (сполуки, що використовуються в одержанні сполук за винаходом) можуть бути також присутніми у вигляді солей. Таким чином, застосовно до проміжних сполук, фраза "сполука(и) формули (номер)" позначає сполуку, що має структурну формулу або її фармацевтично прийнятну сіль.

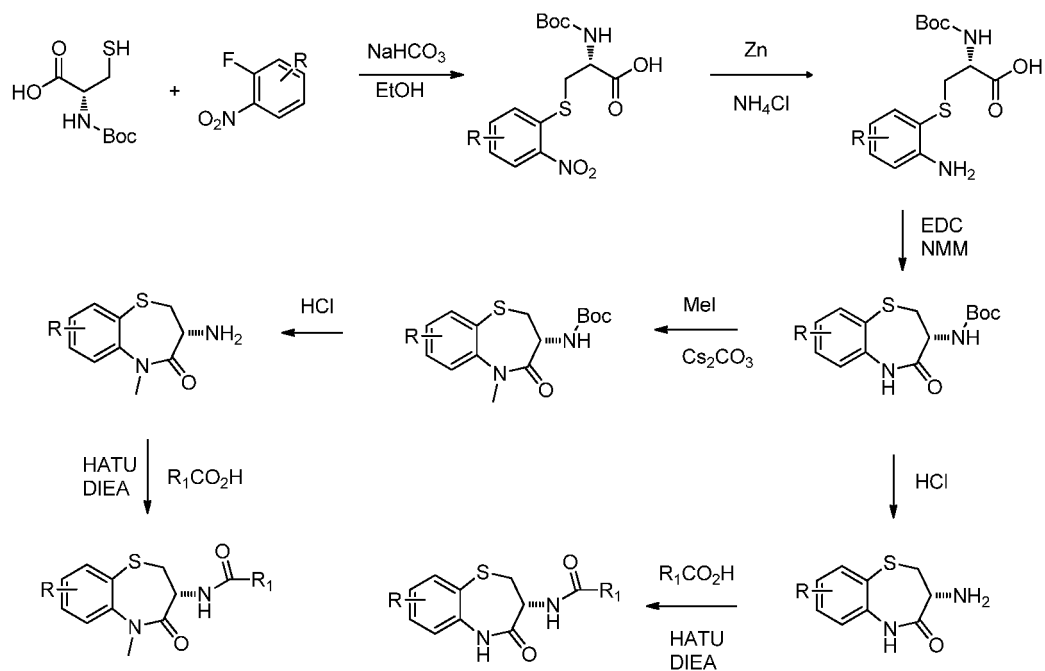
(S)-N-(4-Оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбоксаміди можуть бути одержані загальним способом, представленим на схемі 1. Вос-L-серин може бути конденсований із відповідним заміщенням 1-фтор-2-нітробензолом з основою з подальшим відновленням нітрогрупи до аміну і циклізацією до Вос-захищеного (S)-3-аміно-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону з використанням амідного конденсуючого агенту. Захисна група Вос може бути видалена в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою за допомогою амідного зв'язуючого агента. Вос-захищений (S)-3-аміно-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он може бути також метилований із одержанням Вос-захищеного (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону, в якого потім може бути видалена захисна група в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою з застосуванням амідного конденсуючого агенту.

Схема 1



(R)-N-(4-Оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]тіазепін-3-іл)карбоксаміди можуть бути одержані загальним способом, представленим на схемі 2. Вос-*L*-цистеїн може бути конденсований із відповідним заміщеним 1-фтор-2-нітробензолом з основою, із подальшим відновленням нітрогрупи до аміну і циклізацією до Вос-захищеного (R)-3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]тіазепін-4(5H)-ону з використанням амідного конденсуючого агента. Вос-захисна група може бути видалена в кислих умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою з використанням амідного конденсуючого агенту. Вос-захищений (R)-3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]тіазепін-4(5H)-он може також бути метилований із одержанням Вос-захищеного (R)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]тіазепін-4(5H)-ону, в якого потім може бути видалена захисна група в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента.

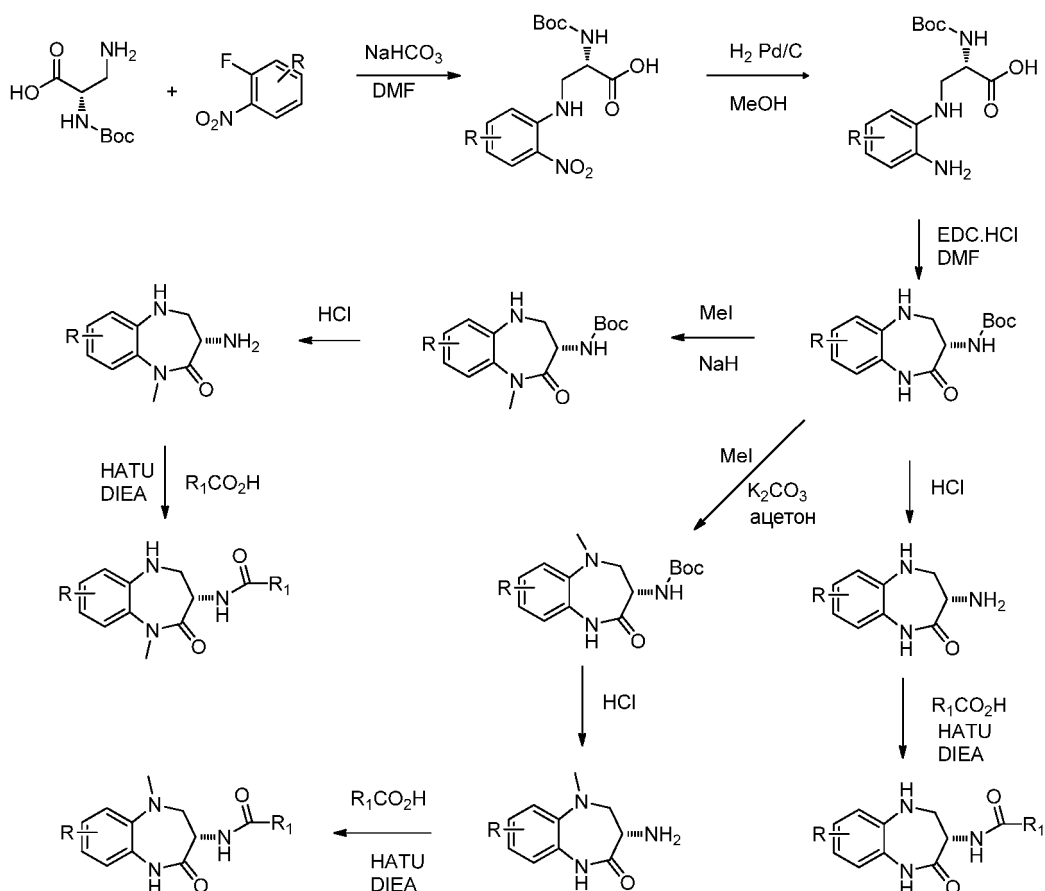
Схема 2



(S)-N-(2-Оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-3-іл)карбоксаміди можуть бути

одержані загальним способом, представленим на схемі 3. 3-Аміноанілін може бути конденсований із відповідним заміщеним 1-фтор-2-нітробензолом з основою із подальшим відновленням нітрогрупи до аміну і циклізацією до Вос-захищеного (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-2(3H)-ону із застосуванням амідного конденсуючого агента. Вос-захисна група може бути видалена в кислих умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента. Вос-захисний (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-2(3H)-он може також бути метилований із метилйодидом, використовуючи гідрид натрію як основу із одержанням Вос-захищеного (S)-3-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-2(3H)-ону, в якого потім може бути видалена захисна група в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента. Альтернативно, Вос-захисний (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-2(3H)-он може також бути метилований за допомогою метилйодиду карбонат калію як основа в етанолі із одержанням Вос-захищеного (S)-3-аміно-5-метил-4,5-дигідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-2(3H)-ону, в якого потім може бути видалена захисна група в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента.

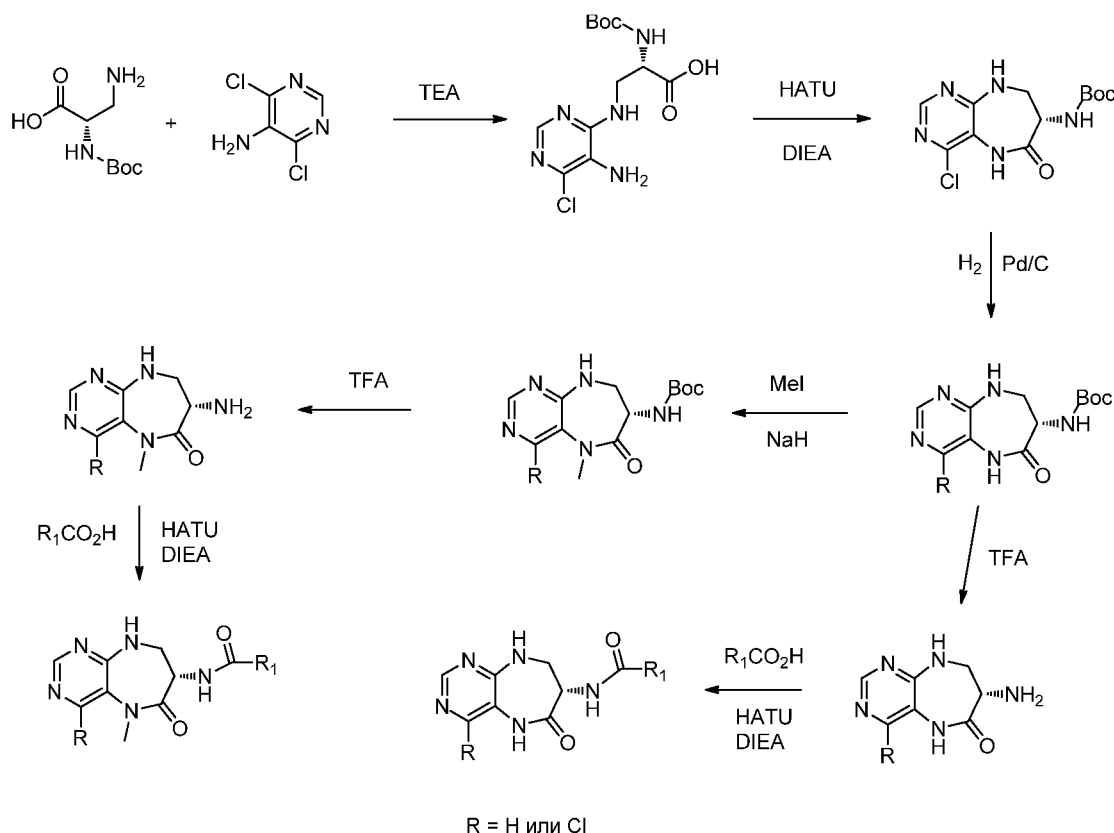
Схема 3



(S)-N-(6-Оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбоксаміди можуть бути одержані загальним способом, представленим на схемі 4. Вос-L-серин може бути конденсований із 4,6-дихлорпіримідин-5-аміном у присутності основи, такої як триетиламін, із подальшою циклізацією до Вос-захищеного (S)-7-аміно-4-хлор-8,9-дигідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-6(7H)-ону із застосуванням амідного конденсуючого агента. Хлорид може бути видалений відновленням шляхом гідрування з каталізатором паладій на вугіллі. Вос-захисна група може потім бути видалена в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента. Альтернативно, Вос-захисний (S)-7-аміно-8,9-дигідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-6(7H)-он може бути метилований у присутності основи, підданий видаленню захисної групи в кислотних умовах, і одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою із застосуванням амідного конденсуючого агента із одержанням (S)-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбоксамідів (схема 4, R=H). Якщо хлорид не

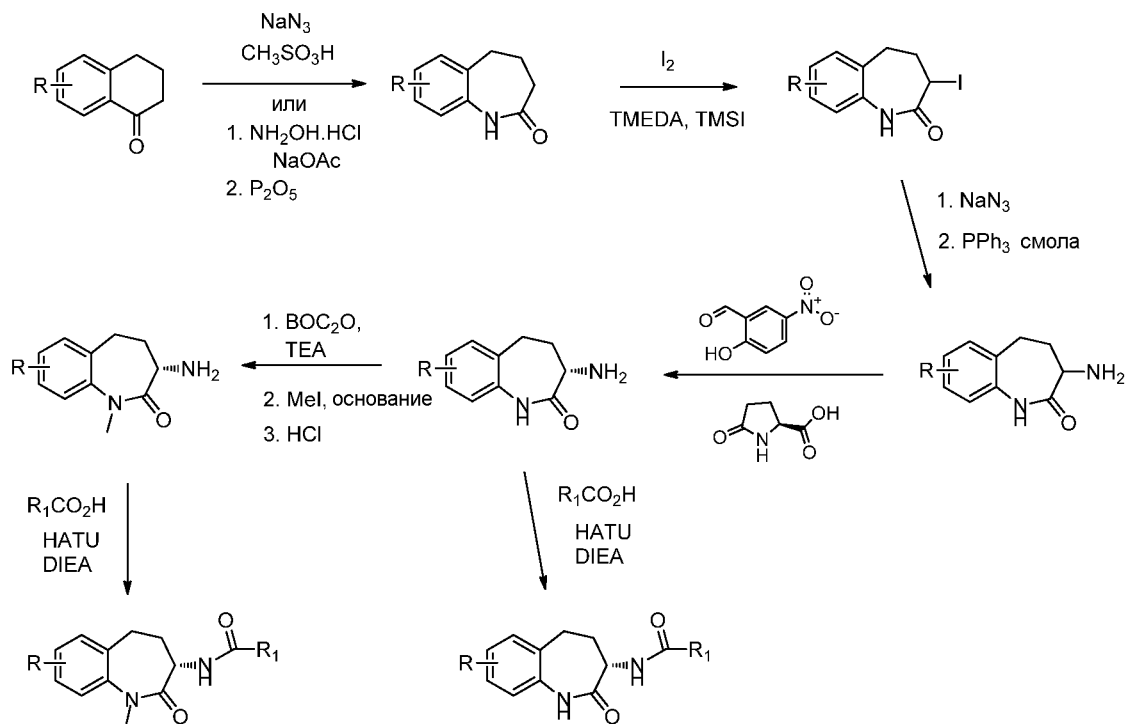
віддаляється, то ця послідовність може бути повторена із одержанням відповідних (S)-N-(4-хлор-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл) карбоксамідів (схема 4, R=Cl).

Схема 4
R=H або Cl



(S)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбоксаміди можуть бути одержані загальним способом, представленим на схемі 5. Відповідним чином, заміщений тетралон може бути перетворений на 1,3,4,5-тетрагідро-1-бензазепін-2-он або шляхом реакції Шмітта, що опосередкована кислотою, з азидом натрію, або перегрупуванням Бекмана відповідних кетоксимів, утворених у результаті реакції з гідроксиламіном. Потім 1,3,4,5-тетрагідро-1-бензазепін-2-он може бути перетворений на α-йодбензолактам шляхом опосередкованого йодтриметилсиланом йодування, потім перетворенням на α-азидобензолактам за допомогою азиду натрію, і подальше відновлення за Штаудінгером за допомогою трифенілфосфіну дає α-амінобензолактам. Рацемізація/розділення α-амінобензолактама може бути здійснене з використанням L-піроглутамінової кислоти і 5-нітросаліцильальдегіда із одержанням (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону, як описано Armstrong et. al. у Tetrahedron Letters 1994, стор. 3239-42. Потім цей амін може бути конденсований із відповідною кислотою з використанням амідного конденсуючого агента. Альтернативно, амін може бути захищений захисною групою Boc, потім метилований за лактамним азотом із метилйодидом із подальшим видаленням захисної групи у кислотних умовах. Одержаний вільний амін може бути конденсований із відповідною кислотою з використанням амідного конденсуючого агента.

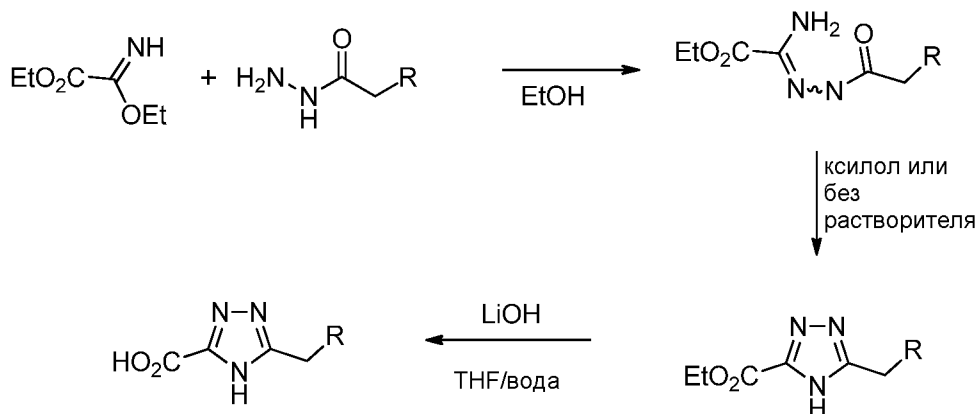
Схема 5
2. MeI, основа
3. HCl
або
1. NH₂OH.HCl
NaOAc
2. P₂O₅



5-заміщений-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонові кислоти можуть бути одержані загальним способом, представленим на схемі 6. Відповідним чином заміщені ацетогідразин піддавали конденсації з етил 2-етокси-2-іміноацетатом в етанолі. Потім одержаний етил 2-аміно-2-(2-заміщений гідразоно)ацетат нагрівали в чистому вигляді або в розчиннику з високою температурою кипіння, такому як ксилол, що призводило до циклізації в етиловий ефір 5-заміщений-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти. Потім він може бути гідролізований із застосуванням водної основи, наприклад, гідроксиду літію, у ТГФ і воді.

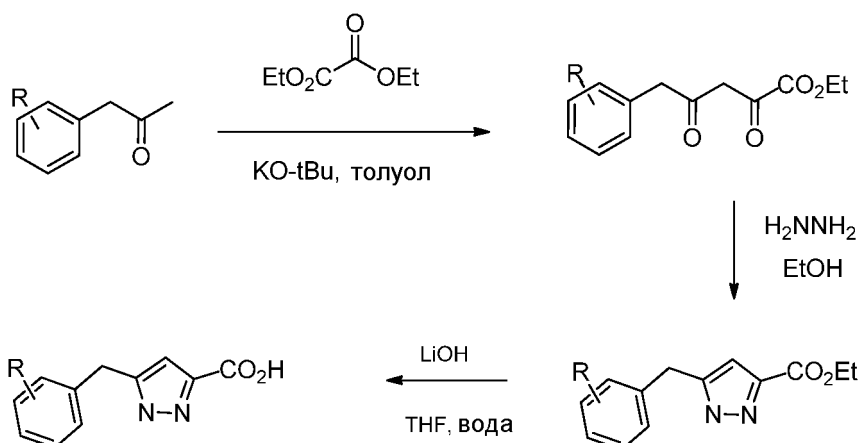
Схема 6

Ксилол або без розчинника



5-Бензил-1Н-піразол-3-карбонові кислоти можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 7. Відповідним чином заміщений бензилметилкетон піддавали конденсації з діетилксалатом у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію в етанолі. Потім одержаний етил 5-(заміщений-феніл)-2,4-діоксопентаноат піддавали конденсації з гідрaziном в етанолі, що призводило до циклізації в етил 5-заміщений Бензил-1Н-піразол-3-карбоксилат. Потім він може бути гідролізований із застосуванням водної основи, наприклад, гідроксиду літію у ТГФ і воді.

Схема 7



5-Метил-1-заміщений-1Н-піразол-3-карбонові кислоти можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 8. Етил 3-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат піддавали алкілюванню у присутності основи, такої як гідроксид калію, з відповідним алкілюючим агентом, таким як алкіл або арилбромід, із одержанням суміші бажаного етил 5-метил-1-пропіл-1Н-піразол-3-карбоксилату і небажаного регіоізомеру етил 3-метил-1-заміщений-1Н-піразол-5-карбоксилат етил оксалату. Етил 5-метил-1-заміщений-1Н-піразол-3-карбоксилати можуть бути виділені за допомогою хроматографії, а потім гідролізовані за допомогою водної основи, наприклад, гідроксиду літію у ТГФ і воді із одержанням 5-метил-1-пропіл-1Н-піразол-3-карбонових кислот.

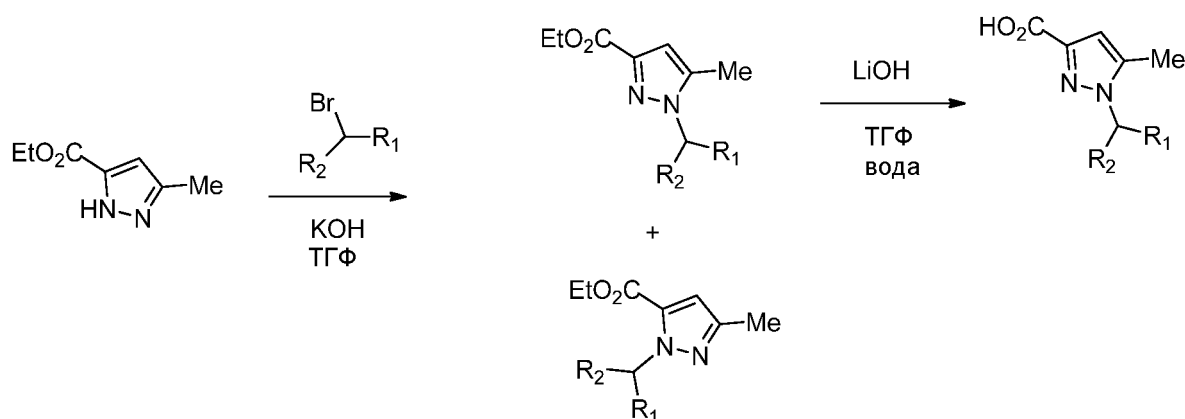


Схема 8

Сполуки за цим винаходом можуть бути, зокрема, застосовані для лікування кіназа RIP1-опосередкованих захворювань або розладів. Такі кіназа RIP1-опосередковані захворювання або розлади є захворюваннями або розладами, що опосередковуються активацією кінази RIP1 і, по суті, є захворюваннями або розладами, де інгібування кінази RIP1 забезпечило б лікувальний ефект. Сполуки за цим винаходом можуть бути, зокрема, застосовані для лікування захворювань/розладів, які, ймовірно, контролюватимуться щонайменше частково, програмованим некрозом, зокрема, запального захворювання кишечника (у тому числі хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту), псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, дегенерації жовтої плями, запалення підшлункової залози, atopічного дерматиту, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри, SOJIA), системного червоного вовчаку (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS), васкуліту, остеоартриту, пошкодження/захворювань печінки (безалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунних захворювань печінки і жовчних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC)), нефриту, целиакії, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, відторгнення трансплантату, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA), інфаркту міокарду (MI), хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, алергічних захворювань (у тому числі астми і atopічного дерматиту), розсіяного склерозу, діабету типу I, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, гарячкового синдрому, асоційованого з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомим як каспаза-1), хронічного

обструктивного захворювання легенів (COPD), синдрому, асоційованого з рецептором фактору некрозу пухлин (TRAPS), і періодонтиту.

5 Сполуки за цим винаходом можуть бути, зокрема, застосовані для лікування захворювань/розладів, які, ймовірно, контролюватимуться щонайменше частково програмованим некрозом, апоптозом або продукцією запальних цитокінів, зокрема, запального захворювання кишечника (у тому числі хвороби Крону і неспецифічного виразкового коліту), псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, дегенерації жовтої плями, запалення підшлункової залози, atopічного дерматиту, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри, системного ювенільного ідіопатичного артриту (SOJIA), псоріатичного артриту), системного червоного вовчаку (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS), васкуліту, остеоартриту, пошкодження/захворювання печінки (безалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунних захворювань печінки і жовчних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC), ацетамінофенової токсичності, гепатотоксичності), пошкодження/ураження нирок (нефриту, трансплантату нирки, хірургічної операції, введення нефротоксичних препаратів, наприклад, цисплатину, гострого пошкодження нирок (AKI)), целіакії, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (аутоімунної ІТП), відторгнення трансплантату, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA, інсульту), інфаркту міокарду (MI), атеросклерозу, хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу (ALS), алергічних захворювань (у тому числі астми і atopічного дерматиту), розсіяного склерозу, діабету типу I, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, гарячкового синдрому, асоційованого з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомим як каспаза-1), хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), періодичного синдрому, асоційованого з рецептором фактору некрозу пухлини (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту NEMO (синдрому дефіциту гену незамінного модулятора NF-каппа-B (також відомого як IKK гамма або IKKG)), дефіциту HOIL-1 ((також відомого як RBCK1), дефіциту напівокисленої убіквітин-лігази-1 IRP2), синдрому дефіциту білкового комплексу LUBAC (лінійного комплексу лігази-убіквітину), гематологічних злоякісних новоутворень і злоякісних новоутворень твердих органів, бактеріальних інфекцій і вірусних інфекцій (такі як туберкульоз і грип) і захворювань лізосомального накопичення (зокрема, хвороба Гоші, і у тому числі GM2-гангліозидозу, альфа-маннозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, GM1-гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення сілової кислоти у дітей, недостатності гексозамінідази A у дітей, хвороби Краббе, недостатності кислоти лізосомної ліпази, метахроматичної лейкодистрофії, мукополісахаридози, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка, воскоподібних ліпофусцинозів нейронів, хвороби Помпі, пікнодизостозу, хвороби Сандгоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілової кислоти, хвороби Тея-Сакса і хвороби Вольмана).

Лікування вищезгаданих захворювань/розладів може відноситися, конкретніше, до усунення пошкодження органів або шкоди, заподіяного в результаті вказаних захворювань. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути, зокрема, застосовані для усунення пошкодження або ураження тканин головного мозку після ішемічного ураження головного мозку або травматичного пошкодження головного мозку, або для усунення травми або пошкодження тканини серця після інфаркту міокарду, або для усунення пошкодження або ураження тканини головного мозку, асоційованих із хворобою Хантінгтона, хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона, або для усунення пошкодження або ураження тканини печінки, асоційованого з безалкогольним стеатогепатитом, алкогольним стеатогепатитом, аутоімунним гепатитом, аутоімунними захворюваннями печінки і жовчних шляхів, або первинним склерозуючим холангітом. Крім того, лікування захворювань/розладів, вибраних з описаних у цьому документі, можуть відноситися, конкретніше, до усунення пошкодження або ураження тканини печінки, асоційованого із введенням надмірної дози ацетамінофену, або для усунення пошкодження або ураження ниркової тканини в результаті трансплантату нирки або введення нефротоксичних препаратів або речовин, наприклад, цисплатину.

Сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися, зокрема, для лікування запального захворювання кишечника (включаючи хворобу Крону і неспецифічний виразковий коліт), псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри і SOJIA), відторгнення трансплантату, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, розсіяного склерозу та/або

періодичного синдрому, пов'язаного з рецептором фактору некрозу пухлини. Конкретніше, сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися, зокрема, для лікування запального захворювання кишковика (у тому числі хвороби Крону і неспецифічного виразкового коліту), псоріазу, відшаровування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри і системного ювенільного ідіопатичного артриту (SOJIA)), відторгнення трансплантату, та/або ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів.

Лікування патологічних станів, опосередкованих RIP1, або, ширше, лікування імуніопосередкованих захворювань, таких як, але не обмежуючись ними, алергічні захворювання, аутоімунні захворювання, попередження відторгнення трансплантата і тому подібне, може бути досягнуто з використанням сполуки за цим винаходом як монотерапевтичного засобу або двокомпонентного або багатокомпонентного комбінованого терапевтичного засобу, зокрема, для лікування рефрактерних випадків, наприклад, у поєднанні з іншими протизапальними та/або анти-TNF засобами, які можна вводити у терапевтично ефективних кількостях, як відомо у цій галузі.

Сполуки будь-якої з формул (I-IV) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані окремо або у поєднанні з іншими терапевтичними засобами. Комбінована терапія відповідно до цього винаходу, таким чином, охоплює введення щонайменше однієї сполуки будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного терапевтично активного засобу. Переважно, комбінована терапія відповідно до цього винаходу охоплює введення щонайменше однієї сполуки будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного терапевтично активного засобу. Сполука(и) будь-якої з формул (I-IV) і їх фармацевтично прийнятні солі, і інший терапевтично активний(і) агент(и) можна вводити спільно в одній фармацевтичній композиції або окремо, і при роздільному введенні, введення може відбуватися одночасно або послідовно у будь-якому порядку. Кількості сполуки(ук) за будь-якою з формул (I-IV) і їх фармацевтично прийнятні солі, і іншого(их) терапевтично активного(их) засобу(ів), і відносний час введення дози вибирають так, щоб досягти бажаного комбінованого терапевтичного ефекту. Таким чином, у додатковому аспекті забезпечується поєднання, що містить сполуку за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з одним або декількома іншими терапевтично активними засобами. В одному аспекті запропоноване поєднання, що містить (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль разом з одним або декількома іншими терапевтично активними засобами. В іншому аспекті запропоноване поєднання, що містить (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль разом з одним або декількома іншими терапевтично активними засобами. Таким чином, в одному аспекті цього винаходу сполука будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятна сіль і фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть бути застосовані у поєднанні з або містити один або декілька інших терапевтичних засобів, наприклад, протизапальний засіб та/або анти-TNF засіб.

Наприклад, сполука за цим винаходом можуть бути введені у поєднанні з іншими протизапальними засобами для будь-якого з вищезгаданих показань, у тому числі кортикостероїди для перорального або місцевого введення (такі як преднізон (Deltasone®) і будезонід), анти-TNF засоби (у тому числі анти-TNF біологічні засоби), препарати 5-аміносаліцилової кислоти і мезаламіна, гідроксихлорохін, тіопурини (азатіоприн, меркаптопурин), метотрексат, циклофосфамід, циклоспорин, інгібітори JAK (тофацитиніб), анти-IL6 біологічні препарати, анти-IL1 або IL12 або IL23 біологічні препарати (устекіумаб (Stelara®)), анти-інтегринові засоби (наталіумаб (Tysabri®)), анти-CD20 або CD4 біопрепарати і інші інгібітори цитокінів або біопрепарати для Т-клітинних або В-клітинних рецепторів або інтерлейкінів.

Сполуки за цим винаходом можуть бути введені у поєднанні з іншими протизапальними засобами для будь-якого з вищезгаданих показань, у тому числі кортикостероїди для перорального або місцевого введення (такі як преднізон (Deltasone®) і будезонід), анти-TNF засоби (у тому числі анти-TNF біологічні засоби), препарати 5-аміносаліцилової кислоти і мезаламіну, гідроксихлорохін, тіопурини (азатіоприн, меркаптопурин), метотрексат, циклофосфамід, циклоспорин, інгібітори кальциневрину (циклоспорин, пімекролімус, такролімус), мікофенолокіслота (CellCept®), інгібітори mTOR (темсіролімус, еверолімус), інгібітори JAK (тофацитиніб) (Xeljanz®), інгібітори Syk (фостаматиніб), анти-IL-6 біологічні препарати, анти-IL1 (анакінра (Kineret®), канакінумаб (Ilaris®), рилонацепт (Arcalyst®)), анти-IL-12

і IL23 біологічні препарати (устекінумаб (Stelara®)), анти-IL17 біологічні препарати (секукінумаб), анти-CD22 (епратузамаб), анти-інтегрини (наталізумаб (Tysabri®)), ведолізумаб (Entyvio®), анти-IFNα (суфалімунаб), анти-CD20 або CD4 біологічні препарати та інші інгібітори цитокінів або біологічні препарати для Т-клітинних або В-клітинних рецепторів або інтерлейкінів.

Приклади відповідних протизапальних біологічних засобів охоплюють Actemra® (моноклональне анти-IL6R антитіло (mAb)), моноклональні анти-CD20 антитіла (ритуксимаб (Rituxan®) і офатумумаб (Arzerra®)), абатацепт (Orencia®), анакінра (Kineret®), устекінумаб (Stelara®) і белімунаб (Benlysta®). Приклади інших прийнятих протизапальних біологічних засобів охоплюють Actemra® (тоцилізумаб, анти-IL6R МАБ), анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб (Rituxan®) і офатумумаб (Arzerra®)), абатацепт (Orencia®), анакінра (Kineret®), канакінумаб (Ilaris®), рилонацепт (Arcalyst®), секукінумаб, епратузамаб, суфалімунаб, устекінумаб (Stelara®) і белімунаб (Benlysta®). Приклади відповідних анти-TNF біологічних засобів включають етанерцепт (ENBREL®), адалимумаб (Humira®), інфліксимаб (REMICADE®), цертолізумаб (Cimzia®) і голімунаб (Simponi®).

Відповідно, один варіант реалізації цього винаходу відноситься до способу інгібування кінази RIP1, що включає контакт клітини із сполукою за винаходом. У іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до способу лікування захворювання або розладу, опосередкованого кіназою RIP1 (зокрема, захворювання або розладу, описаного у цьому документі), що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV), або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі, людині, яка потребує такого лікування.

В одному конкретному варіанті реалізації винахід відноситься до способу лікування захворювання або розладу, опосередкованого кіназою RIP1 (зокрема, захворювання або розладу, описаного в цьому документі), що включає введення терапевтично ефективної кількості (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі людині, яка потребує такого лікування. В іншому конкретному варіанті реалізації винахід відноситься до способу лікування захворювання або розладу, опосередкованого кіназою RIP1 (зокрема, захворювання або розладу, описаного в цьому документі), що включає введення терапевтично ефективної кількості (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі людині, яка потребує такого лікування.

Зокрема, цей винахід відноситься до сполуки за винаходом для застосування в терапії. Цей винахід також відноситься до сполуки формули (I), зокрема, до сполуки будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапії. Цей винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I), зокрема, до сполуки будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу (зокрема, захворювання або розладу, описаного в цьому документі).

Зокрема, цей винахід відноситься до сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапії. Конкретніше, цей винахід відноситься до (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапії. Цей винахід також відноситься до (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапії.

В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки за винаходом для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу. Зокрема, цей винахід відноситься до сполуки, описаної в цьому документі або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I), зокрема, до сполуки будь-якої з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні захворювань/розладів, які, ймовірно, контролюватимуться щонайменше частково, програмованим некрозом, апоптозом або продукцією запальних цитокінів, зокрема, запального захворювання кишковика (у тому числі хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту), псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, дегенерації жовтої плями, запалення підшлункової залози, atopічного дерматиту, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри, системного ювенільного ідіопатичного артриту (SOJIA)), системного червоного вовчаку (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS), васкуліту, остеоартриту, ураження/захворювання печінки (безалкогольного стеатогепатиту, алкогольного

стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунних захворювань печінки і жовчних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC)), нефриту, целіакії, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (аутоімунної ITP), відторгнення трансплантату, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA, інсульту), інфаркту міокарду (MI), атеросклерозу, хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу (ALS), алергічних захворювань (у тому числі астми і atopічного дерматиту), розсіяного склерозу, діабету типу I, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, гарячкового синдрому, що асоціюється з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомого як каспаза-1), хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), періодичного синдрому, що асоціюється з рецептором фактору некрозу пухлини (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту NEMO (синдрому дефіциту гена незамінного модулятора NF-каппа-B (також відомого як IKK гамма або IKKG)), дефіциту HOIL-1 ((також відомого як RBCK1), дефіциту напівокисленої убіквітин-лігази-1 IRP2), синдрому дефіциту білкового комплексу LUBAC (лінійного комплексу лігази-убіквітину), гематологічних злоякісних новоутворень і злоякісних новоутворень твердих органів, бактеріальних інфекцій і вірусних інфекцій (таких як туберкульоз і грип) і захворювань лізосомального накопичення (зокрема, хвороби Гоше, і у тому числі GM2-гангліозидозу, альфа-маннозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалидозу, GM1-гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення сілової кислоти у дітей, недостатність гексозамінідази A у дітей, хвороби Краббе, недостатності кислої лізосомної ліпази, метакроматичної лейкоцистозу, мукополісахаридозу, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка, воскоподібних ліпофусциноз нейронів, хвороби Помпі, пікнодизостозу, хвороби Сандгоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілової кислоти, хвороби Тея-Сакса і хвороби Вольмана), де лікування вищезгаданих захворювань/розладів може відноситися, конкретніше, до усунення пошкодження або враження органів, заподіяних у результаті вказаних захворювань.

У іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні запального захворювання кишечника. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні хвороби Крону. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні неспецифічного виразкового коліту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні псоріазу. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні відшарування сітківки. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні пігментної дистрофії сітківки. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні артриту. У іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні ревматоїдного артриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні спондилоартриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні подагри. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні системного ювенільного ідіопатичного артриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні відторгнення трансплантату. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування при лікуванні ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів.

Цей винахід відноситься, наприклад, до застосування сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі, як активної терапевтичної речовини. Конкретніше, він відноситься до застосування сполук, описаних у цьому документі, для лікування кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу. Відповідно, винахід відноситься до застосування сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі, як активної терапевтичної речовини при лікуванні людини, яка страждає на кіназа RIP1-опосередковане захворювання або розлад.

Крім того, винахід відноситься до застосування сполуки формули (I), наприклад, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі, при виготовленні лікарського засобу для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, наприклад, захворювань і розладів, описаних у цьому документі.

Зокрема, винахід також відноситься до застосування сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, при виготовленні лікарського засобу для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, наприклад, захворювань і розладів, описаних у цьому документі. Конкретніше, винахід також відноситься до застосування (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі, при виробництві лікарського засобу для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, наприклад, захворювань і розладів, описаних у цьому документі. Винахід, крім того, відноситься до застосування (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі при виробництві лікарського засобу для застосування при лікуванні кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, наприклад, захворювань і розладів, описаних у цьому документі. Відповідно, винахід відноситься до застосування сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV), або її фармацевтично прийнятної солі, при виробництві лікарського засобу для застосування при лікуванні людини, яка страждає на RIP1-опосередковане захворювання і розлад, і яка потребує такого лікування.

В одному варіанті реалізації, цей винахід відноситься до використання сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі, при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні захворювань/розладів, які, ймовірно, регулюватимуться щонайменше частково програмованим некрозом, апоптозом або продукцією запальних цитокінів, зокрема, у лікуванні запального захворювання кишковика (у тому числі хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту), псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, дегенерації жовтої плями, запалення підшлункової залози, атопічного дерматиту, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри, системного ювенільного ідіопатичного артриту (SOJIA)), системного червоного вовчаку (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS), васкуліту, остеоартриту, пошкодження/захворювань печінки (безалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунного захворювання печінки і жовчних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC)), нефриту, целіакії, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (аутоімунної ITP), відторгнення трансплантату, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA, інсульту), інфаркту міокарду (MI), атеросклерозу, хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу (ALS), алергічних захворювань (у тому числі астми і атопічного дерматиту), розсіяного склерозу, діабету типу I, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, гарячкового синдрому, що асоціюється з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомого як каспаза-1), хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), періодичного синдрому, що асоціюється з рецептором фактору некрозу пухлини (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту NEMO (синдрому дефіциту гена незамінного модулятора NF-каппа-B (також відомого як IKK гамма або IKKG)), дефіциту HOIL-1 ((також відомого як RBCK1), дефіциту напівокисленої убіквітин-лігази-1 IRP2), синдрому дефіциту білкового комплексу LUBAC (лінійного комплексу лігази-убіквітину), гематологічних злоякісних новоутворень і злоякісних новоутворень твердих органів, бактеріальних інфекцій і вірусних інфекцій (таких як туберкульоз і грип) і захворювань лізосомального накопичення (зокрема, хвороба Гоше, і у тому числі Gm2-гангліозидозу, альфа-маннозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалозу, GM1-гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення сілової кислоти у дітей, недостатності гексозамінідази A у дітей, хвороби Краббе, недостатності кислої лізосомної ліпази, метахроматичної лейкодистрофії, мукополісахаридозів, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка, воскоподібних ліпофусцинозів нейронів, хвороби Помпі, пікнодізостозу, хвороби Сандгоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілової кислоти, хвороби Тея-Сакса і хвороби Вольмана), де лікування вищезгаданих захворювань/розладів може відноситися, конкретніше, до усунення пошкодження або ураження органів, заподіяних у результаті вказаних захворювань.

У іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I)

або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування у лікуванні запального захворювання кишковика. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні хвороби Крону. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні неспецифічного виразкового коліту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні псоріазу. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні відшарування сітківки. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні пігментної дистрофії сітківки. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні артриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для використання в лікуванні ревматоїдного артриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні спондилоартриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні подагри. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні системного ювенільного ідіопатичного артриту. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні відторгнення трансплантату. В іншому варіанті реалізації цей винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для використання в лікуванні ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів.

Терапевтично "ефективна кількість" позначає таку кількість сполуки, яка при введенні пацієнтові, який потребує такого лікування, є достатньою для ефективного лікування, як визначено у цьому документі. Таким чином, наприклад, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її фармацевтично прийнятної солі, є кількість засобу згідно винаходу, який при введенні людині, яка потребує такого лікування, є достатньою для модулювання та/або інгібування активності кінази RIP1, при якому хворобливий стан, який опосередкований цією активністю, зменшується, полегшується або запобігається. Кількість визначеної сполуки, яке відповідатиме такій кількості, залежатиме від факторів, таких як конкретна сполука (наприклад, активність (pIC_{50}), ефективність (EC_{50}) і біологічний період напіввиведення конкретної сполуки), хворобливий стан і його важкість, характеристики (наприклад, вік, розмір і маса) пацієнта, який потребує лікування, але, проте, може бути визначена звичайним фахівцем у цій галузі техніки. Крім того, тривалість лікування і період часу введення (період часу між введеннями доз і час введення доз, наприклад, перед/під час/після вживання їжі) сполуки змінюватиметься залежно від характеристик ссавця, який потребує лікування (наприклад, маса), конкретної сполуки і її властивостей (наприклад, фармакокінетичних властивостей), захворювання або розладу і його важкості, і конкретної композиції і способу введення, що застосовується, але, проте, можуть бути визначені фахівцем у цій галузі.

"Лікування" або "обробка" позначають щонайменше послабшення захворювання або розладу у пацієнта. Способи лікування для послабшення захворювання або розладу включають використання сполук у цьому винаході будь-яким звичайним прийнятним шляхом, наприклад, для запобігання, уповільнення, профілактики, терапії або лікування RIP1 кіназа-опосередкованого захворювання або порушення, як описано вище.

Сполуку за винаходом можна вводити будь-яким прийнятним способом введення, у тому числі і системне введення, і місцеве введення. Системне введення включає пероральне введення, парентеральне введення, черезшкірне введення, ректальне введення і введення шляхом інгаляції. Парентеральне введення відноситься до способів введення, інших ніж ентеральний, черезшкірний спосіб або шляхом інгаляції, і, як правило, відноситься до ін'єкції або інфузії. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньом'язове і підшкірне

введення або інфузію. Інгаляція відноситься до введення в легені пацієнта або вдихання через рот або через носові проходи. Місцеве введення включає нанесення на шкіру.

Сполуки за винаходом можна вводити однократно або відповідно до режиму дозування, де ряд доз вводять через різні інтервали часу протягом заданого періоду часу. Наприклад, дози можуть вводитися один, два, три або чотири рази на день. Дози можна вводити до того часу, поки не буде досягнутий бажаний терапевтичний ефект, або протягом невизначеного часу для підтримання бажаного терапевтичного ефекту. Відповідні режими дозування для сполуки за винаходом залежать від фармакокінетичних властивостей цієї сполуки, таких як поглинання, розподіл і період напіввиведення, які можуть бути визначені фахівцем у цій галузі. Крім того, прийнятні режими дозування, у тому числі тривалість таких режимів введення, для сполуки за цим винаходом залежать від захворювання або розладу, що підлягає лікуванню, важкості захворювання або розладу, що підлягає лікуванню, віку і фізичного стану пацієнта, який піддається лікуванню, історії хвороби пацієнта, який піддається лікуванню, характеру супутньої терапії, бажаного терапевтичного ефекту і подібних факторів, які знаходяться у рамках знань і досвіду фахівця у цій галузі. Фахівцеві у цій галузі також буде зрозуміло, що відповідні режими дозування можуть зажадати коректування з урахуванням індивідуальної реакції пацієнта на режим дозування або з часом, зважаючи на зміну індивідуальних потреб пацієнта. Сумарні добові дози знаходяться у діапазоні від 1 мг до 2000 мг, переважно, сумарні добові дози знаходяться в діапазоні від 1 мг до 250 мг.

Для застосування в терапії перед введенням пацієнтові сполуки за винаходом будуть, як правило, але не обов'язково, включені до складу фармацевтичної композиції. Відповідно, цей винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку за винаходом і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

У одному варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (вільну основу) і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У іншому варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У іншому варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить кристалічний (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (вільну основу), що дає порошкову рентгенівську дифрактограму, представлену на Фіг.7, і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У іншому варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить кристалічний (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (вільна основа), що характеризується дифракційними даними, представленими в таблиці 1, і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У одному варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (вільна основа) і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У іншому варіанті реалізації передбачена фармацевтична композиція, що містить (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути виготовлені і упаковані в нефасованому вигляді, при цьому ефективна кількість сполуки за винаходом може витягнута і потім бути одержана пацієнтом, наприклад, у вигляді порошків, сиропів і розчинів для ін'єкцій. Альтернативно, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути виготовлені і упаковані у вигляді стандартної лікарської форми. При пероральному застосуванні, наприклад, може вводиться одна або декілька таблеток або капсул. Доза фармацевтичної композиції містить щонайменше терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом (тобто, сполуки формули (I), зокрема, сполуки за будь-якою з формул (I-IV) або її солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі). При одержанні у вигляді стандартної лікарської форми фармацевтичні композиції можуть містити від 1 мг до 1000 мг сполуки за цим винаходом.

Як передбачено в цьому документі, для ефективного лікування кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, стандартні лікарські форми (фармацевтичні композиції), що містять від 1 мг до 1000 мг сполуки за винаходом, можуть вводитися один, два, три або чотири рази на день, переважно, один, два або три рази на день, і, переважніше, один раз або двічі на день.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом зазвичай містять одну сполуку за винаходом. Проте, у деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтичні композиції за винаходом містять

більше однієї сполуки за цим винаходом. Крім того, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть додатково містити одну або декілька додаткових фармацевтично активних сполук.

Як використовується у цьому винаході, "фармацевтично прийнятний наповнювач" позначає речовину, композицію або носій, що використовується в наданні форми або консистенції композиції. Кожен наповнювач при змішуванні має бути сумісний з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції таким чином, щоб уникнути взаємодій, які можуть у значній мірі знизити ефективність сполуки за винаходом при введенні пацієнтові, і взаємодій, які можуть дати фармацевтичні композиції, які не є фармацевтично прийнятними. Крім того, поза сумнівом, кожен наповнювач повинен мати досить високу чистоту, щоб бути фармацевтично прийнятним.

Сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятні наповнювачі або наповнювачі будуть, як правило, представлені в лікарській формі, прийнятній для введення пацієнтові бажаним способом введення. Звичайні лікарські форми містять речовини, прийнятні для (1) перорального введення, такі як таблетки, капсули, каплетти, пілюлі, пастилки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше і облатки; (2) парентерального введення, такі як стерильні розчини, суспензії і порошки для розведення; (3) трансдермального введення, такі як трансдермальні пластири; (4) ректального введення, такі як супозиторії; (5) інгаляції, такі як аерозолі і розчини; і (6) місцевого введення, такі як креми, мазі, лосьйони, розчини, пасти, спреї, пінки і гелі.

Прийнятні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини змінюватимуться залежно від конкретної вибраної лікарської форми. Крім того, придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть бути вибрані для конкретної функції, яку вони можуть забезпечувати в композиції. Наприклад, деякі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть бути вибрані на основі їх здатності сприяти одержанню однорідних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть бути вибрані на основі їх здатності сприяти одержанню стабільних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані на основі їх здатності сприяти транспортуванню або перенесенню сполуки або сполук за цим винаходом після введення пацієнтові з одного органу або ділянки організму в інший орган або ділянку організму. Деякі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть бути вибрані на основі їх здатності підвищувати дотримання хворим режиму і схеми прийому лікарських засобів.

Прийнятні фармацевтично прийнятні наповнювачі охоплюють наступні види допоміжних речовин: розчинники, наповнювачі, зв'язуючі, розпушувачі, змащуючі речовини, речовини, що сприяють "ковзанню", гранулюючі речовини, речовини, що створюють покриття, змочуючі речовини, розчинники, допоміжні розчинники, суспендуючі речовини, емульгатори, підсолоджувачі, ароматизатори, речовини, що маскують смак і аромат, барвники, речовини, що запобігають злипанню, зволожувачі, хелатуючі речовини, пластифікатори, загусники, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і буферні речовини. Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що визначені фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть забезпечувати більше, ніж одну функцію, і можуть забезпечувати альтернативні функції, залежно від того, яка кількість наповнювача присутня в композиції, і які інші інгредієнти присутні в композиції.

Фахівці, які мають знання і досвід у цій галузі техніки, мають можливість вибору прийятних фармацевтично прийятних допоміжних речовин у відповідних кількостях для застосування у цьому винаході. Крім того, існує ряд джерел інформації, доступні фахівцям у цій галузі, де детально описані фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, і вони можуть бути використані при виборі прийятних фармацевтично прийятних допоміжних речовин. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) і The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтичні композиції за цим винаходом одержують із застосуванням методів і способів, відомих фахівцям у цій галузі. Деякі способи, що зазвичай застосовуються у цій галузі, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Відповідно, інший варіант реалізації цього винаходу є способом одержання фармацевтичної композиції, що включає стадію змішування кристалічного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (вільна основа), що має порошкову рентгенівську дифрактограму, представлену на Фіг.7, із одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами. В іншому варіанті реалізації представлений спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає стадію змішування кристалічного (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-

карбоксаміду (вільна основа), що характеризується дифракційними даними, представленими в таблиці 1, з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами.

В одному аспекті цей винахід відноситься до твердої пероральної лікарської форми, такої як таблетки або капсули, що містить ефективну кількість сполуки за винаходом і розчинник або наповнювач. Прийнятні розчинники і наповнювачі охоплюють лактозу, сахарозу, декстрозу, маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь желатинований крохмаль), целюлозу та її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію і двоосновний фосфат кальцію. Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити зв'язуючу речовину. Прийнятні зв'язуючі речовини охоплюють крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь желатинований крохмаль), желатин, гуміарабік, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову камедь, повідон і целюлозу та її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити розпушувач. Прийнятні розпушувачі охоплюють кросповідон, натрію гліколят крохмалю, кроскармелозу, альгінову кислоту і натрій карбоксиметилцелюлозу. Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити змашуючу речовину. Прийнятні змашуючі речовини охоплюють стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію і тальк.

Приклади

Наступні приклади ілюструють винахід. Ці приклади не призначені для обмеження обсягу цього винаходу, проте вони надають методологічні вказівки фахівцеві у цій галузі по одержанню і застосуванню сполук, композицій і способів за цим винаходом. Не дивлячись на те, що описані конкретні варіанти реалізації цього винаходу, фахівцеві у цій галузі буде зрозуміло, що можуть бути здійснені різні зміни і модифікації без відступу від суті і обсягу винаходу.

Реакції, описані в цьому документі, застосовні для одержання сполук за винаходом, що мають різні групи замісників (наприклад, R¹, R² і так далі), як визначено у цьому документі. Фахівцеві у цій галузі буде зрозуміло, що, якщо конкретний замісник не сумісний із способами синтезу, описаними у цьому документі, замісник може бути захищений прийнятною захисною групою, яка є стабільною в умовах реакції. Захисна група може бути видалена у прийнятний момент у послідовності реакцій одержання бажаної проміжної або цільової сполуки. Прийнятні захисні групи і способи введення і видалення захисних груп різних замісників, із використанням таких прийнятних захисних груп, добре відомі фахівцям у цій галузі техніки; їх приклади можна знайти у T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3-є видання), John Wiley & Sons, NY (1999).

Назви проміжних і кінцевих сполук, описаних у цьому документі, були одержані з використанням програми, що генерує назви хімічних сполук, ACD/Name Pro V6.02, доступної від фірми Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 ([HTTP: //www.acdlabs.com/](http://www.acdlabs.com/)), або програми, що генерує назви хімічних сполук, у ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0 як частини ChemBioDraw Ultra, доступної від фірми CambridgeSoft. 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com).

Фахівцеві у цій галузі буде зрозуміло, що ці програми в деяких випадках можуть вказати структурно зображену сполуку як таутомер цієї сполуки. Слід розуміти, що будь-яке посилання на сполуку або структурно зображену сполуку охоплює всі таутомери таких сполук і будь-які суміші цих таутомерів.

Приклади

У наступних експериментальних описах можуть бути використані наступні аббревіатури:

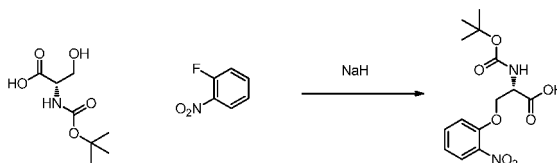
Абревіатура	Значення
AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
BOC, tBOC	трет-бутоксикарбоніл
Насичений сольовий розчин	насичений водний розчин хлориду натрію
BuOH	бутанол
CDCl ₃	дейтерований хлороформ
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
CH ₂ Cl ₂ або DCM	метиленхлорид або дихлорметан
CH ₃ CN або MECN	ацетонітрил
CH ₃ NH ₂	метиламін
д	день
DAST	трифторид діетиламіносірки

DCE	1,2-дихлоретан
DCM	1,2-дихлорметан
DIEA або DIPEA	діізопропіл етиламін
DMA	диметилацетамід
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМФ	N, N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
Екв.	еквіваленти
Et	етил
Et ₃ N або TEA	триетиламін
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
FCC	колонкова флеш-хроматографія
год., година	година(и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат
HCl	соляна кислота
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ICl	монохлорид йоду
i-PR ² NEt	N',N'-діізопропілетиламін
KOt-Bu	трет-бутоксид калію
KOH	гідроксид калію
PXMC	спільна мас-спектрометрія у поєднанні з рідинною хроматографією
LiHDSMS	гексаметилдисилазид літію
LiOH	гідроксид літію
Me	метил
MeOH або CH ₃ OH	метанол
MgSO ₄	сульфат магнію
хв	хвилина(и)
MS	мас-спектр
μw	мікрохвильовий
NaBH ₄	борогідрид натрію
Na ₂ CO ₃	карбонат натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
NaOH	гідроксид натрію
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
NBS	N-бромсукцинімід
N ₂ H ₂	гідразин
NH ₄ Cl	хлорид амонію
NH ₄ OH	гідроксид амонію
NiCl ₂ ·6H ₂ O	гексагідрат хлориду нікелю (II)
NMP	N-метил-2-піролідон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Pd/C	паладій на вугіллі
Ph	феніл
POCl ₃	фосфорилхлорид
Пси	фунт-сила на квадратний дюйм
rn або rxn суміш	реакційна суміш
к.т.	кімнатна температура
насич.	насичений
sm	первинна речовина
TEA	триетиламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TMEDA	тетраметилетилендіамін
TMSI	триметилсиліл йодид
TMSN ₃	триметилсиліл азид

ТЗР	2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
t _R або R _f	час утримування

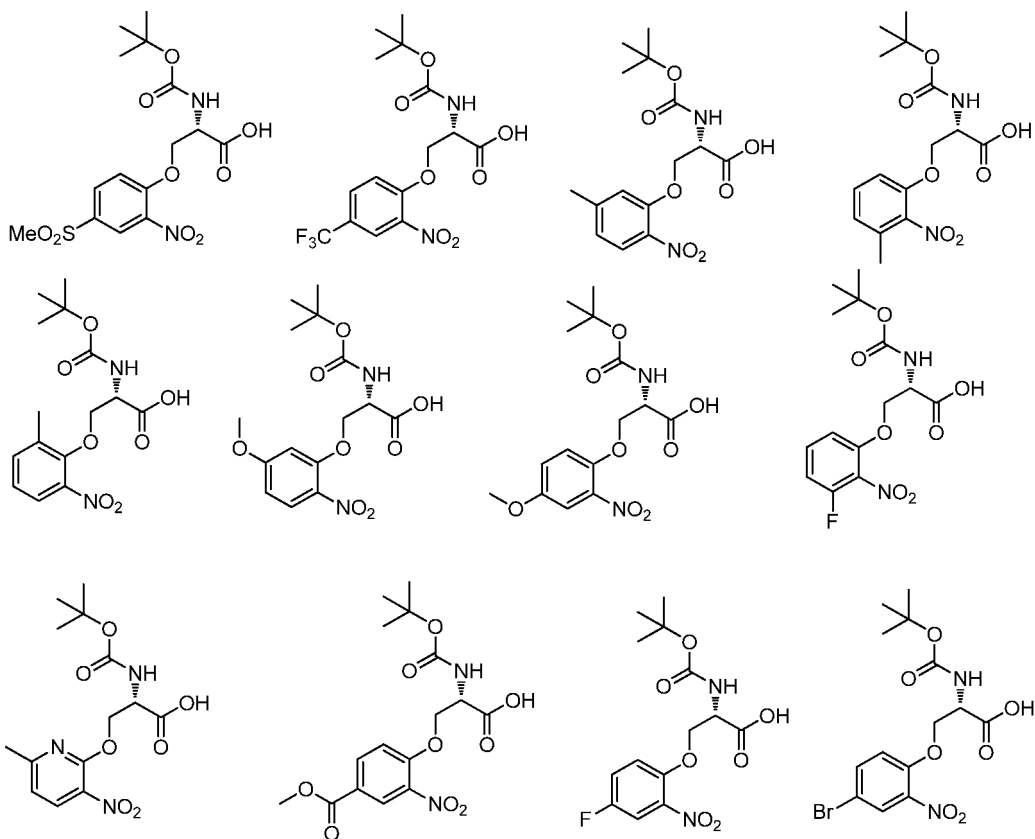
Одержання 1

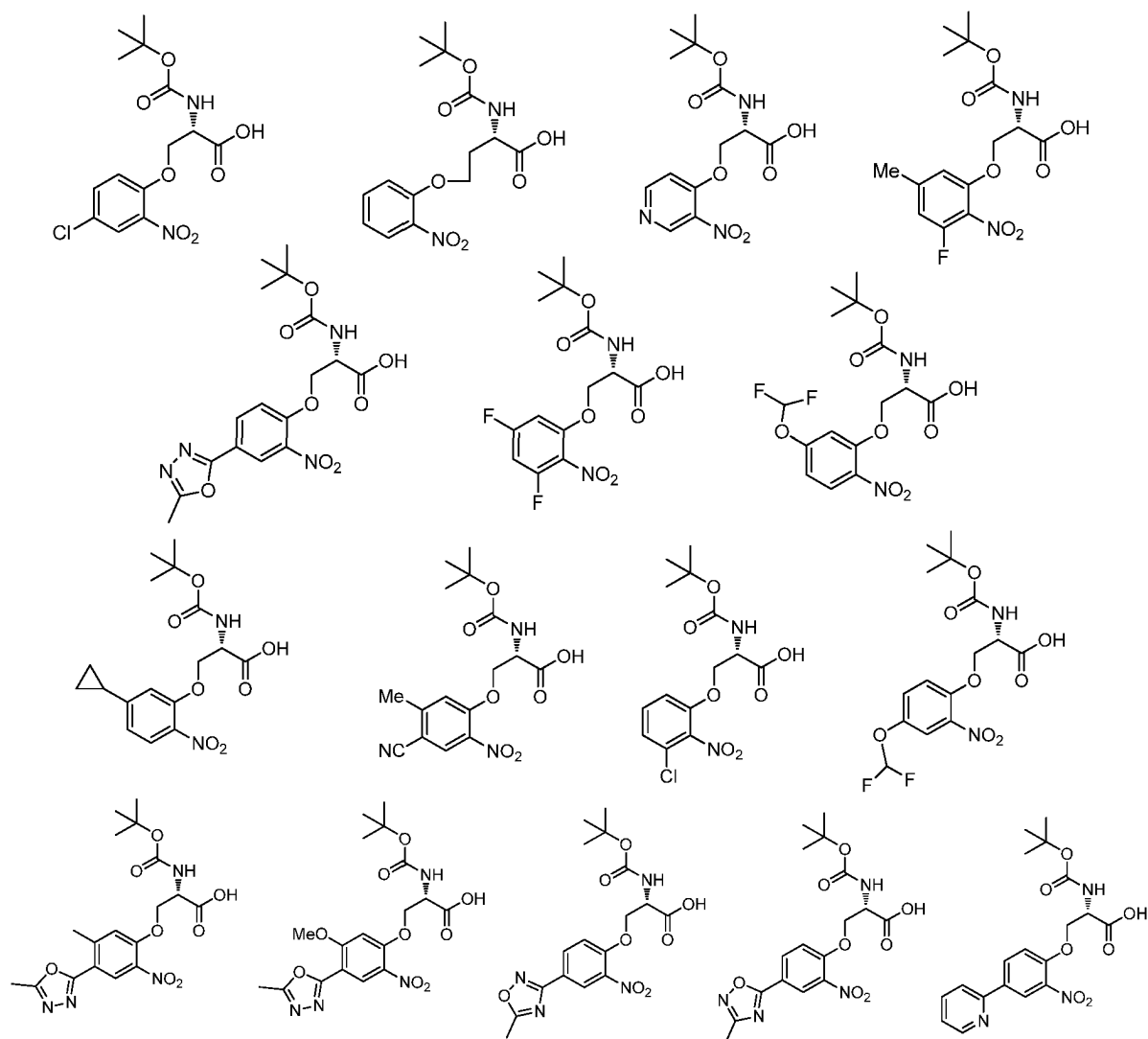
(S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(2-нітрофенокси)пропіонова кислота



- 5 До суспензії гідриду натрію (9,75 г, 244 ммоль) у ДМФ (250 мл) протягом 10 хв при 0 °С по краплях додавали розчин (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-гідроксипропіонової кислоти (25 г, 122 ммоль) у 50 мл ДМФ. Спостерігали бурхливе виділення газу. Після того, як виділення газу припинилося, при 0 °С додавали по краплях нерозбавлений 1-фтор-2-нітробензол (12,85 мл, 122 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16
- 10 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (1000 мл) і 0,5 М розчину HCl (1000 мл). Шари розділяли, органічний шар промивали водою (3 × 400 мл), насиченим сольовим розчином (400 мл) і концентрували при зниженому тиску із одержанням сирого продукту. Сирий продукт очищали на колонці з силікагелем, використовуючи 0-10 % MeOH у DCM, із одержанням (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(2-нітрофенокси)пропіонової кислоти (32 г, 76 ммоль, 62,3 %
- 15 вихід) у вигляді напівтвердої речовини червонувато-жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ м.д. 7,88 (дд, J=8,46, 1,64 Гц, 1H), 7,52-7,61 (м, 1H), 7,06-7,15 (м, 2H), 5,68 (ушир.д, 1H), 4,75 (ушир.с, 1H), 4,60-4,72 (м, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,48 (с, 9H). MS (m/z) 325,13 (M-H⁺).

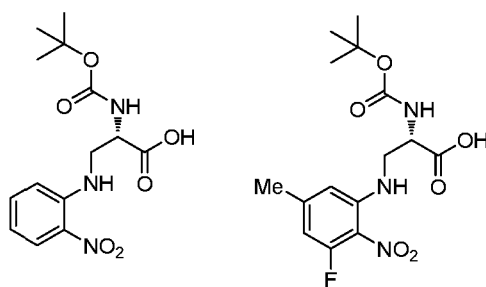
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.





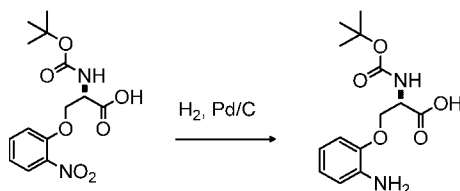
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували з використанням (S)-3-аміно-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти, як описано Scott B. Hoyt et. al. у патентній заявці WO 2008/106077.

5



Одержання 2

(S)-3-(2-амінофенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонова кислота

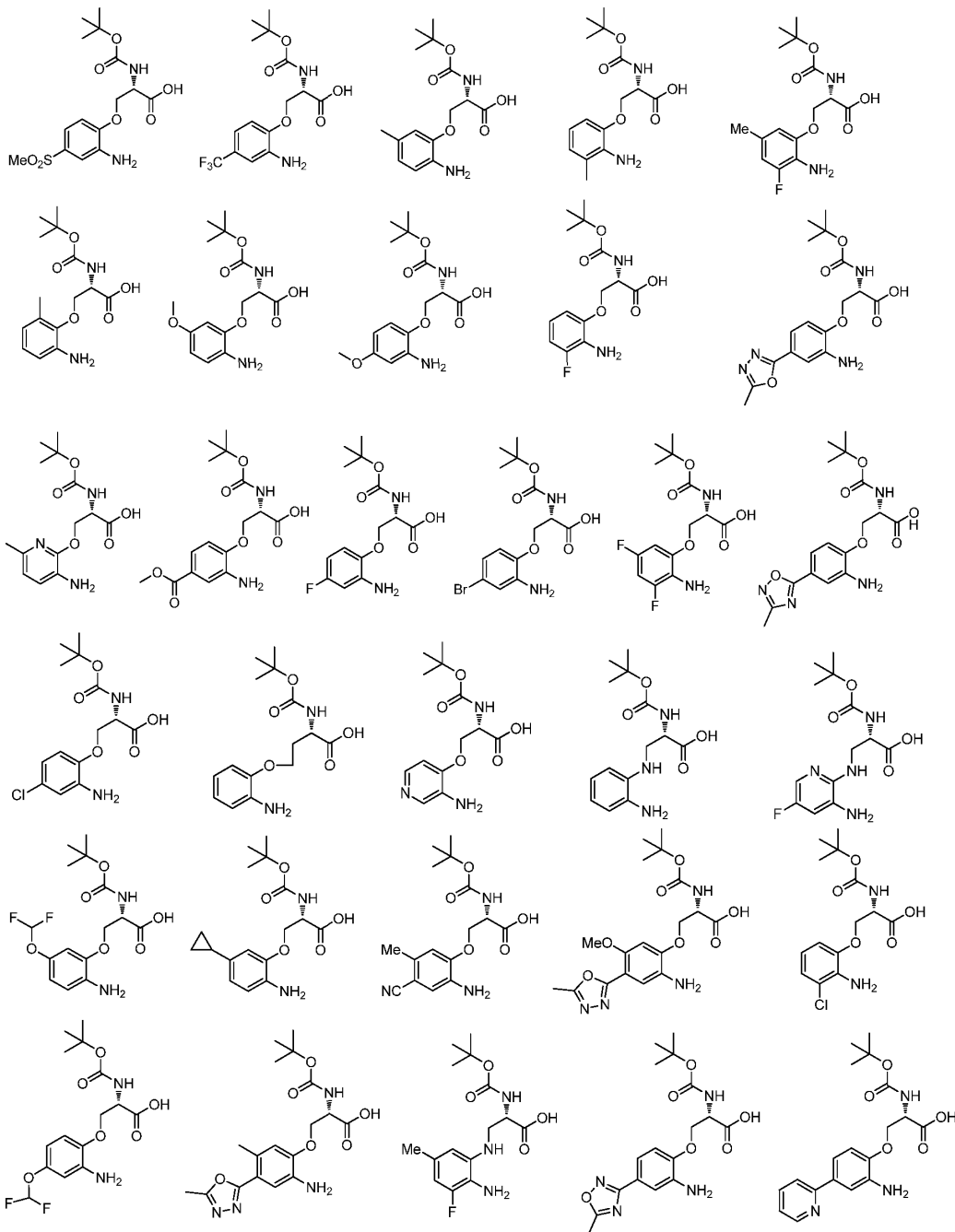


10

Розчин (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(2-нітрофенокси)пропіонової кислоти (32 г, 98

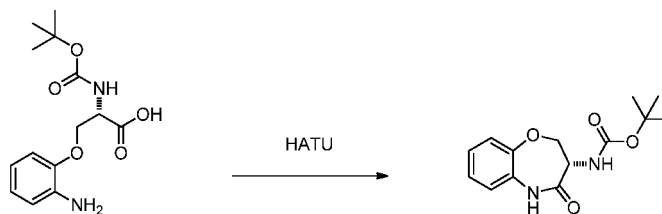
ммоль) і Pd/C (2,82 г, 2,65 ммоль) у метанолі (500 мл) гідрували з використанням апарату Парра при тиску 4,29 атм (60 пси) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Дані ТШХ (10 % MeOH у DCM, Rf: 0,4) показували повне перетворення всієї первинної речовини, і реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Шар целіту промивали метанолом (130 мл, 3 рази), і об'єднаний фільтрат концентрували із одержанням (S)-3-(2-амінофенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (32 г, 95 ммоль, 97 % вихід) у вигляді напівтвердої речовини світло-коричневого кольору. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 7,42 (ушир.с, 1H), 6,74 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,64-6,70 (м, 1H), 6,57-6,62 (м, 1H), 6,47 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=9,5, 4,9 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H). MS (m/z) 295,19 (M-H $^+$), 222,15 (група -tBuO).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



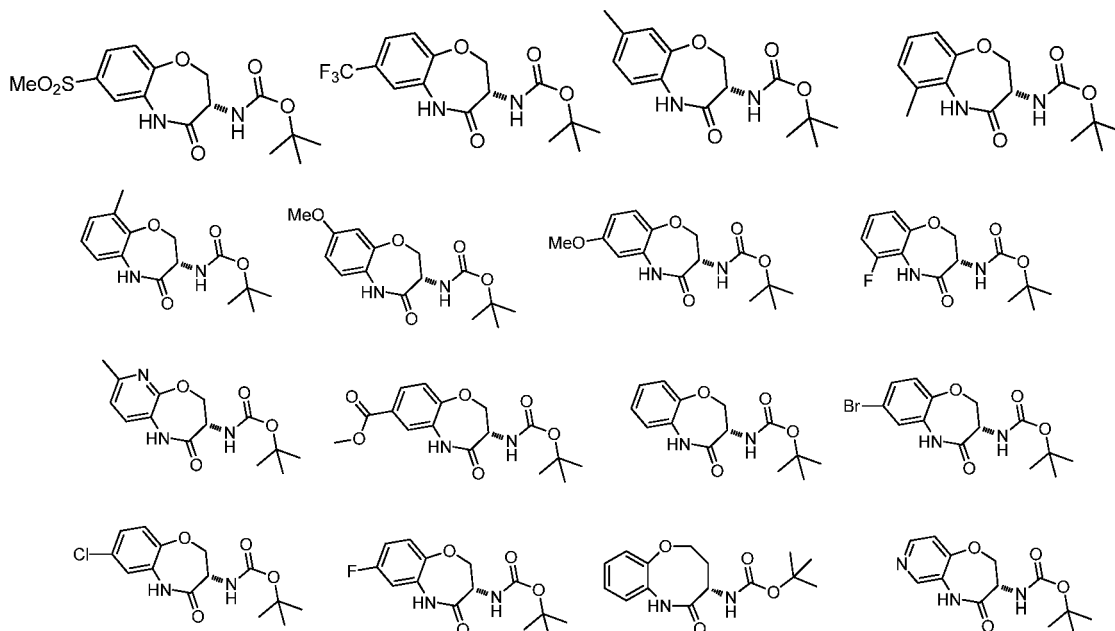
Одержання 3

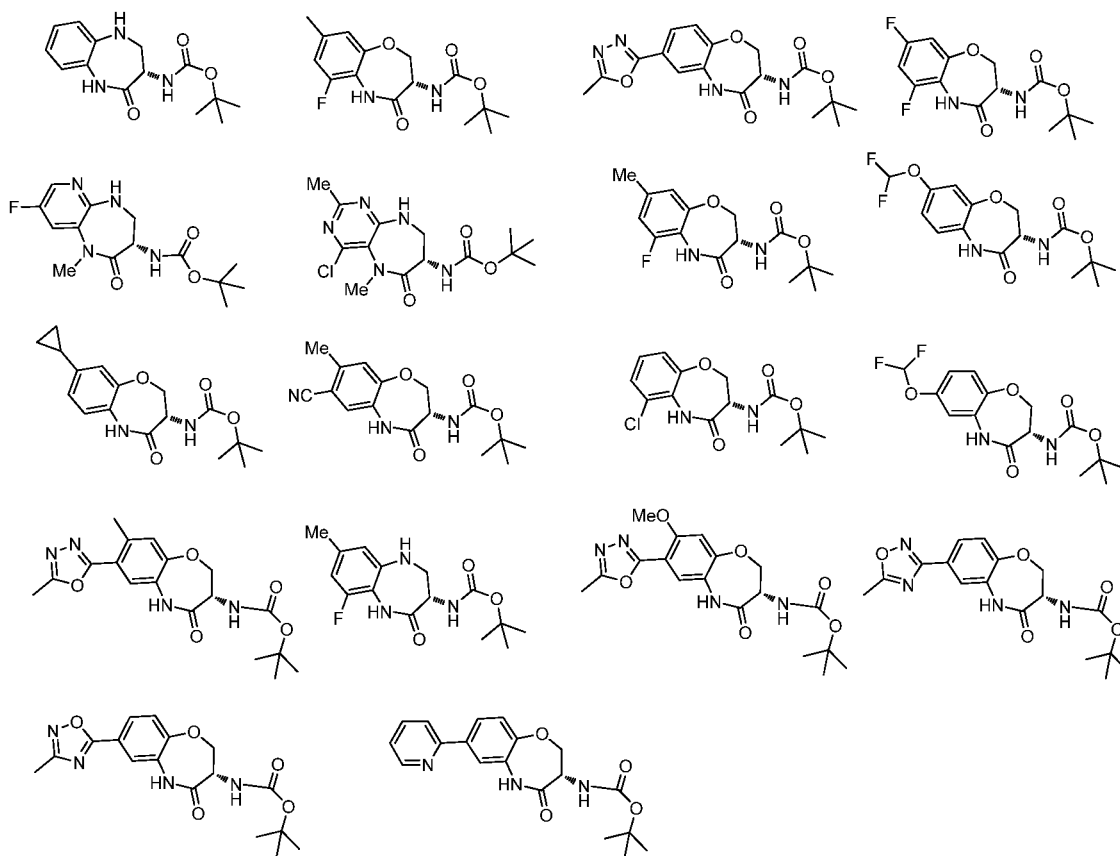
(S)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат



До розчину (S)-3-(2-амінофенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (23 г, 78 ммоль) і DIPEA (14,91 мл, 85 ммоль) у ДМСО (230 мл), що перемішується в атмосфері азоту при 10 °С, протягом 15 хв додавали по частинах HATU (29,5 г, 78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакцію гасили водою (900 мл) (унаслідок чого утворювалася тверда речовина) і перемішували при 18 °С протягом 20 хв. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали надлишковою кількістю води (3 рази) і сушили у вакуумі (високому вакуумі) з одержанням (S) -трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (18 г, 61,6 ммоль, 79 % вихід) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. ТШХ: 50 % EtOAc у гексані; R_f: 0,55. ¹H ЯМР (400 Мгц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,92 (с, 1H), 6,99-7,21 (м, 5H), 4,17-4,45 (м, 3H), 1,36 (с, 9H). MS (*m/z*): 179,16 ([*M*-BOC] + H⁺).

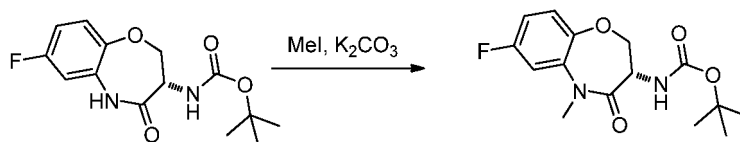
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



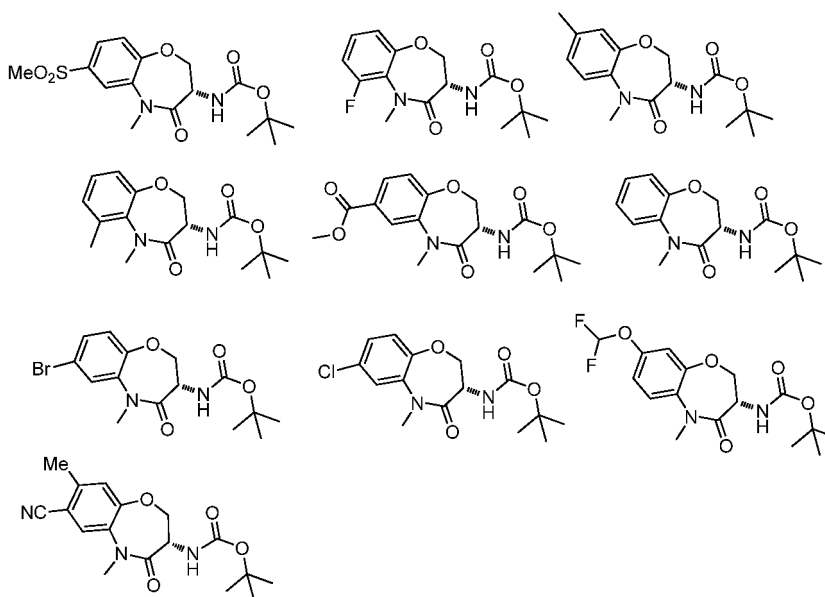


Одержання 4

(S)-трет-бутил(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат

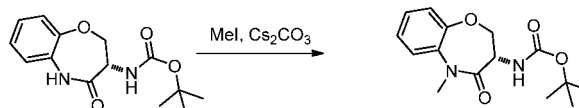


- 5 До суспензії (S)-трет-бутил(7-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (0,89 г, 2,70 ммоль) і K_2CO_3 (0,392 г, 2,84 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) при кімнатній температурі додавали розчин MeI (0,161 мл, 2,57 ммоль) у ДМФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали додаткову кількість 0,74 екв. MeI і K_2CO_3 , і реакцію контролювали за допомогою РХМС. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою (2×), насиченим водним NH_4Cl і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу концентрували у вакуумі, потім очищали за допомогою FCC [EtOAc/Hex: 15-50 %] із одержанням бажаного продукту (640 мг, 76 %). 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,44 (дд, $J=9,9$, 3,0 Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,10 (тд, $J=8,5$, 3,0 Гц, 1H), 4,23-4,42 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,35 (с, 9H). MS (m/z) 211,1 ($[M-BOC] + H^+$).
- 10 Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.
- 15



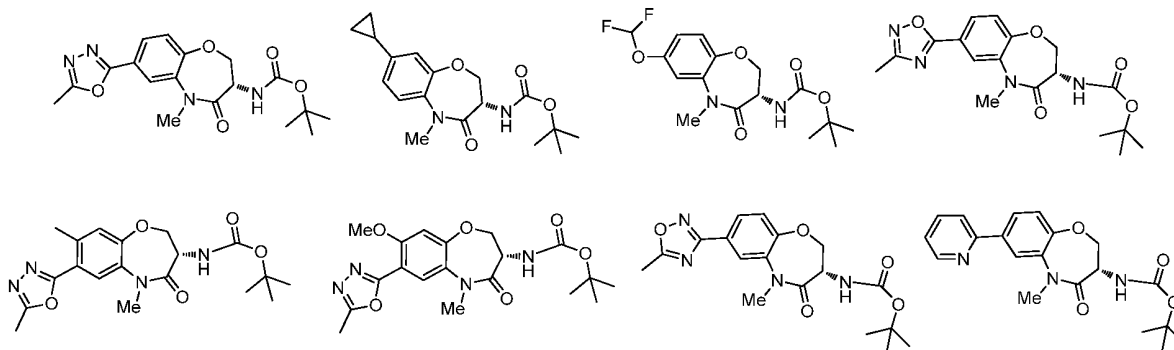
Одержання 5

(S)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат



- 5 До розчину (S)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (30 г, 108 ммоль) і Cs_2CO_3 (49,2 г, 151 ммоль) у ДМФ (300 мл), що перемішується в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали по краплях метилйодид (8,09 мл, 129 ммоль) протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Дані ТШХ (30 % EtOAc у гексані; Rf: 0,4) показували завершення реакції. Реакційну суміш виливали в холодну воду (1500 мл), в якій утворилася тверда речовина, одержану тверду речовину фільтрували, залишок на фільтрі промивали водою (двічі) і сушили у вакуумі із одержанням сирої сполуки. Цю сполуку розтирали в 5 % Et_2O в гексані (300 мл) із одержанням (S)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (19 г, 62,7 ммоль, 58,1 % вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 7,47 (дд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,23-7,33 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 2H), 4,25-4,41 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,34 (с, 9H). MS (m/z) 193,33 ($[\text{M-BOC}] + \text{H}^+$).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



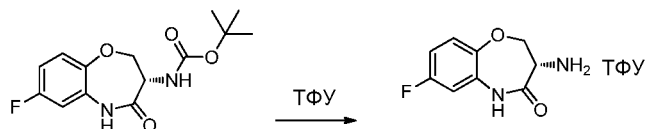
20

Одержання 6

(S)-3-аміно-7-фтор-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он трифторацетат

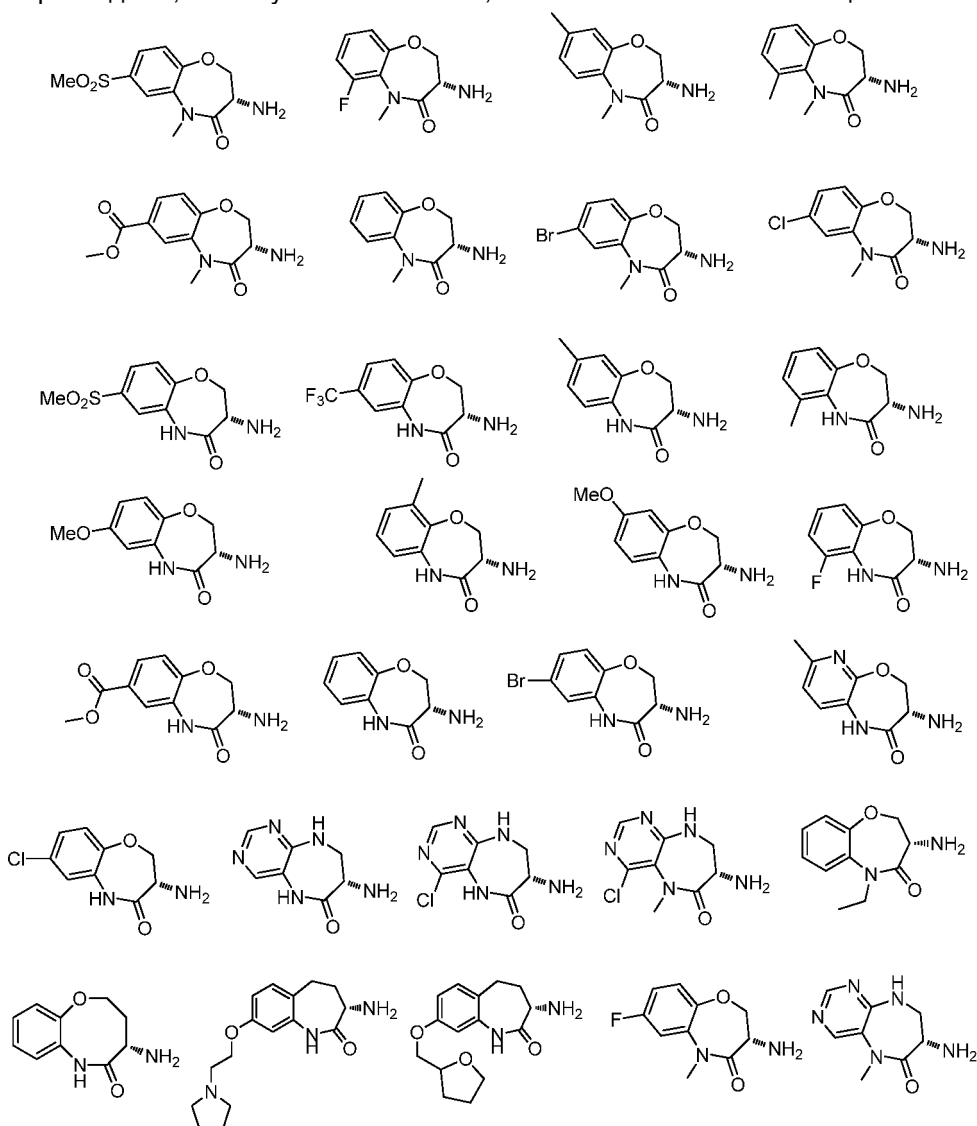
ТФО

ТФО

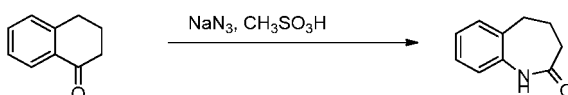


До суспензії (S)-трет-бутил(7-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (105,0 мг, 0,354 ммоль) у DCM (1,5 мл) додавали ТФО (0,191 мл, 2,481 ммоль). Реакційна суміш одразу ставала гомогенною, і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі і контролювали за допомогою РХМС (близько 2 год.). Реакційну суміш розбавляли етиловим ефіром, потім концентрували при зниженому тиску (повторювали 3 рази) із одержанням бажаного продукту у вигляді солі ТФО. Зразок однократно азеотропно відганяли з толуолом. Передбачався кількісний вихід.

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 7 4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он

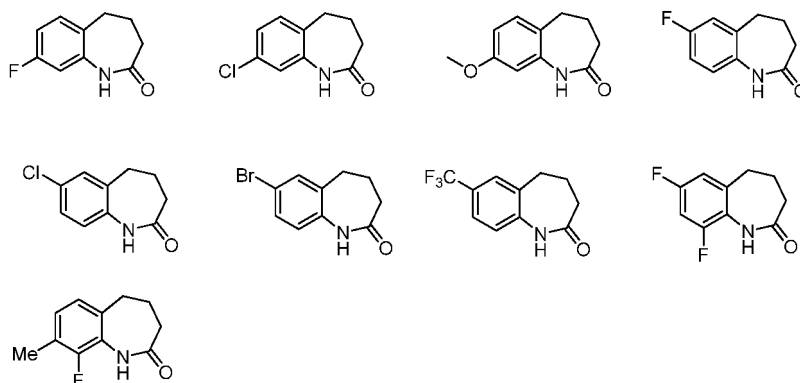


До розчину 3,4-дигідронафтален-1(2H)-ону (4,55 мл, 34,2 ммоль) у метансульфоновій

кислоті (40 мл), що охолоджувався на бані з льодом і сіллю, 5 частинами протягом 15 хвилин додавали азид натрію (2,5 г, 38,5 ммоль). Спостерігали помірне виділення газу. Суміш перемішували при охолодженні протягом 15 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали на лід і перемішували протягом 10 хвилин.

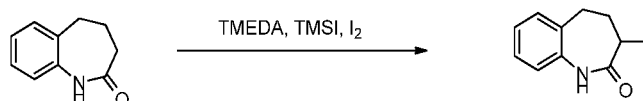
5 Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою і гексаном і сушили з одержанням 6,10 г твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,51 (ушир.с, 1H), 7,16-7,29 (м, 2H), 7,04-7,12 (м, 1H), 6,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,68 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,04-2,19 (м, 4H); MS (m/z) 162,0 ($M+H^+$).

10 Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 8

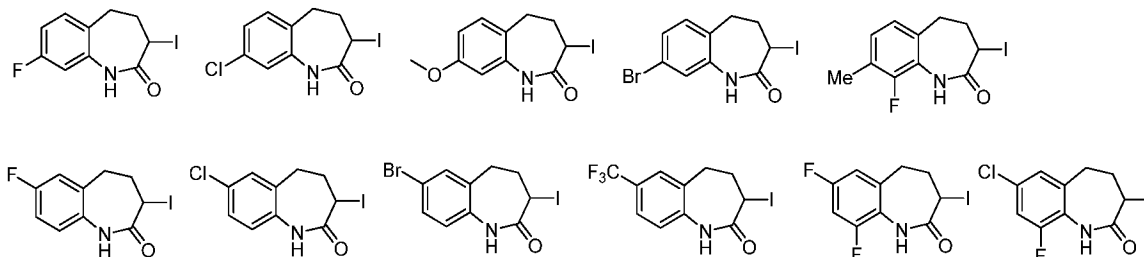
3-йод-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он



15 До суміші 4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (10,6 г, 65,8 ммоль) у DCM (150 мл), що охолоджується на бані з крижаною водою, додавали TMEDA (29,8 мл, 197 ммоль), потім по краплях протягом 20 хвилин додавали TMSI (26,9 мл, 197 ммоль). Суміш перемішували при охолодженні протягом 60 хвилин, додавали йод (25,03 г, 99 ммоль) і суміш перемішували при охолодженні протягом ще 60 хвилин. Реакцію гасили 5 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і перемішували 15 хвилин.

20 Одержану тверду речовину фільтрували і сушили із одержанням 11,3 г твердої речовини коричневого кольору. Шари фільтрату розділяли. Органічні шари концентрували до твердого стану, розтирали в діетиловому ефірі, і тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням 5,52 г твердої речовини світло-коричневого кольору (87 % вихід, обидві партії). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,93 (с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 6,99 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,63 (дд, $J=9,1, 6,8$ Гц, 1H), 2,52-2,81 (м, 4H); MS (m/z) 288,0 ($M+H^+$).

25 Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.

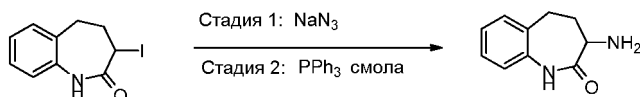


Одержання 9

3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он

Стадія 2: PPh_3 смола

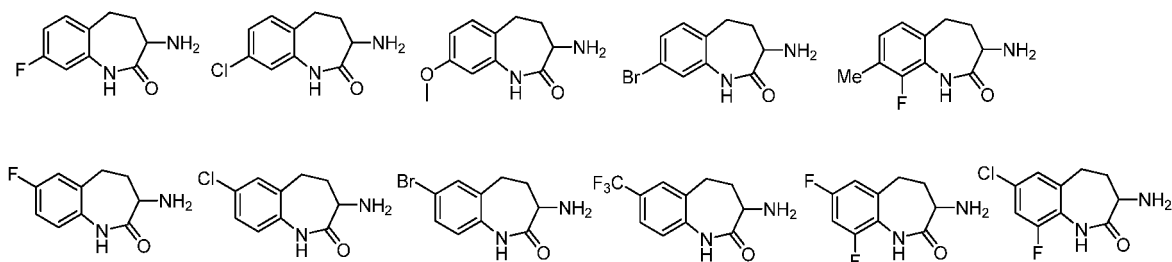
Стадія 1: NaN_3



Стадія 1: До розчину 3-йод-4,5-дигідро-1Н-бензо[*b*]азепін-2(3Н)-ону (16,8 г, 58,5 ммоль) у N, N-диметилформаміді (ДМФ) (100 мл) додавали азид натрію (4,57 г, 70,2 ммоль) (слабкий екзотермічний ефект), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Осад утворювався через 30 хвилин. До реакційної суміші додавали лід і потім розбавляли 300 мл води. Додатково випадав осад, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Фільтрували тверду речовину коричневого кольору, промивали водою і використовували як таку на наступній стадії (не сушили, оскільки на наступній стадії була присутня вода). Невелику кількість сушили для аналізу НЯМР. ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 10,05 (с, 1Н), 7,20-7,33 (м, 2Н), 7,06-7,17 (м, 1Н), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 3,89 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1Н), 2,65-2,81 (м, 2Н), 2,41 (тт, J=12,7, 7,8 Гц, 1Н), 2,04-2,17 (м, 1Н); MS (m/z) 203.0 (M+H⁺).

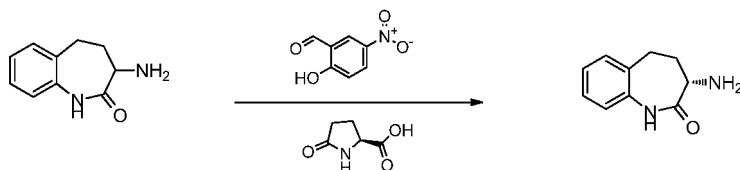
Стадія 2: До розчину 3-азидо-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону в ТГФ (120 мл) додавали 1,0 мл води і PPh₃ смолу (завантаження 21,5 г, 3 ммоль/г, 1,1 екв., 64,4 ммоль, Aldrich). Перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували для видалення смоли, промивали ТГФ, і фільтрат концентрували. Тверду речовину розтирали в суміші 10 % DCM/діетиловий ефір, фільтрували і сушили із одержанням твердої речовини коричневого кольору (9,13 г, 85 % вихід за 2 стадії). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,68 (ушир.с, 1H), 7,18-7,29 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 2,55-2,70 (м, 2H), 2,27 (тт, J=12,9, 7,7 Гц, 1H), 1,70-1,83 (м, 1H), 1,62 (ушир.с, 2H); MS (m/z) 177,0 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 10

25 (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он

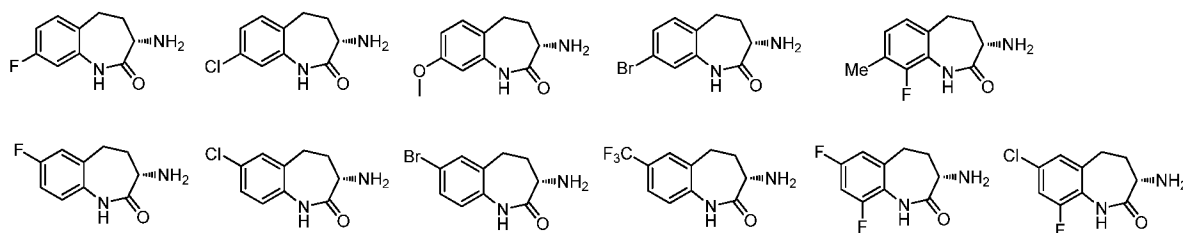


До розчину 3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (24,1 г, 127 ммоль) в ізопропанолі (300 мл) при 70 °С додавали L-піроглутамінову кислоту (16,42 г, 127 ммоль). Перемішували протягом 30 хвилин. Додатково додавали 400 мл ізопропанолу для полегшення перемішування. Потім додавали 2-гідрокси-5-нітробензальдегід (0,638 г, 3,82 ммоль), і суміш перемішували при 70 °С протягом 3,5 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину фільтрували, промивали ізопропанолом і гексаном. Тверду речовину сушили із одержанням твердої речовини коричневого кольору у вигляді солі піроглутамінової кислоти (33 г, 84 %). % енантіомерного надлишку = 97,4 % @ 220 нм і 97,8 % @ 254 нм. MS (m/z) 177,0 (M+H⁺).

(S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он, сіль піроглутамінової кислоти (33 г), підлужували мінімальною кількістю концентрованої NH_4OH і чотири рази екстрагували DCM. Об'єднані органічні шари концентрували до твердої речовини, яку розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили із одержанням твердої речовини світло-помаранчевого/коричневого кольору у вигляді вільної основи (19,01 г, 81 %). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 9,70 (ушир.с, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 7,05-7,13 (м, 1H), 6,96 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,15 (дд, $J=11,5, 8,0$ Гц, 1H), 2,56-2,73 (м, 2H), 2,28 (тт, $J=12,9, 7,6$ Гц, 1H), 2,04 (ушир.с, 2H), 1,69-1,83 (м, 1H); MS (m/z) 177,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку

сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



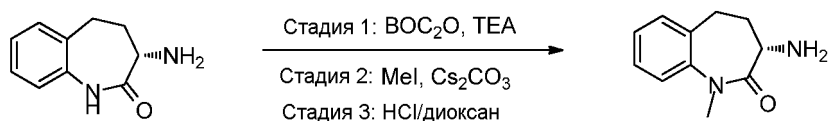
Одержання 11

(S)-3-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он, HCl сіль

5 Стадія 2: MeI, Cs₂CO₃

Стадія 3: HCl/діоксан

Стадія 1: BOC₂O, TEA

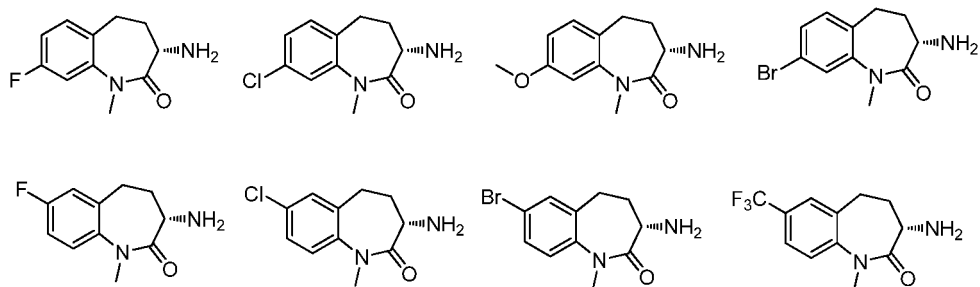


10 Стадія 1: До суміші (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (0,615 г, 3,49 ммоль) у DCM (20 мл) додавали TEA (0,730 мл, 5,24 ммоль) і BOC₂O (0,851 мл, 3,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли водою і шари розділяли. Органічні речовини концентрували і сушили із одержанням 950 мг (S)-трет-бутил(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату у вигляді твердої речовини кремового кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,71 (с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,08-7,15 (м, 1H), 6,95-7,03 (м, 2H), 3,87 (дт, J=12,1, 8,2 Гц, 1H), 2,61-2,70 (м, 2H), 2,19 (ддд, J=12,0, 8,0, 4,0 Гц, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,34 (с, 9H); MS (m/z) 277 (M+H⁺).

15 Стадія 2: До суміші карбонату цезію (1,592 г, 4,89 ммоль) і (S)-трет-бутил(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (950 мг, 3,40 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (10 мл) додавали йодметан (0,262 мл, 4,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додавали воду (30 мл), і суміш інтенсивно перемішували протягом 15 хвилин. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою і гексаном і сушили з одержанням 800 мг (S)-трет-бутил(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату у вигляді твердої речовини кремового кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,34-7,39 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (дт, J=11,6, 8,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,60-2,66 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 2H), 1,33 (с, 9H); MS (m/z) 291 (M+H⁺).

20 Стадія 3: До розчину (S)-трет-бутил(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (800 мг, 2,73 ммоль) у DCM (20 мл) додавали HCl (4,0 М у діоксані) (4,0 мл, 16,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім концентрували і сушили з одержанням 670 мг (S)-3-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону, HCl сіль, у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,33 (ушир.с, 3H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 3,62 (дд, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,70-2,77 (м, 2H), 2,44 (ддд, J=12,1, 8,0, 4,2 Гц, 1H), 2,07-2,17 (м, 1H); MS (m/z) 191 (M+H⁺).

35 Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



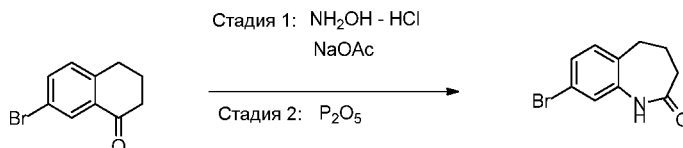
Одержання 12

8-бром-4,5-дигідро-1Н-бензо[б]азепін-2(3Н)-он

Стадія 2: P₂O₅Стадія 1: NH₂OH·HCl

NaOAc

5



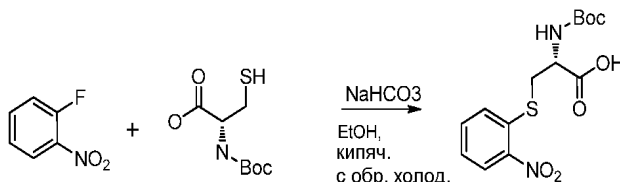
Стадія 1: До розчину ацетату натрію (7,47 г, 91 ммоль) у воді (13,33 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (6,33 г, 91 ммоль), потім етанол (40 мл) і 7-бром-3,4-дигідронафтален-1(2Н)-он (10,25 г, 45,5 ммоль). Суспензію білого кольору нагрівали при 80 °С протягом 45 хвилин. Реакційну суміш прибирали від джерела тепла, перемішували протягом 10 хвилин, потім виливали на лід і перемішували до того часу, поки весь лід не розтанув. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням твердої речовини білого кольору (10,58 г, 95 %). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 11,29 (с, 1Н), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 2,66 (дт, J=16,9, 6,3 Гц, 4Н), 1,74 (кв, J=6,4 Гц, 2Н); MS (m/z) 240/242 (M+H⁺), спектр розщеплення бром.

Стадія 2: До метансульфонової кислоти (100 мл) додавали пентоксид фосфору (9,70 г, 68,3 ммоль), і суміш нагрівали при 90 °С протягом 1,5 годин. Віддаляли від джерела тепла і частинами додавали оксим 7-бром-3,4-дигідронафтален-1(2Н)-ону (10,58 г, 43,2 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш нагрівали при 80 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш віддаляли від джерела тепла і виливали на лід, потім повільно додавали 50 мас./мас. % NaOH, а також лід для контролю температури. Одержаний осад перемішували протягом 10 хвилин, фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням порошку рожевого кольору, який мав чистоту 80 % (9,81 г, 74 %). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,61 (с, 1Н), 7,19-7,32 (м, 2Н), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 2,66 (т, J=6,9 Гц, 2Н), 2,04-2,21 (м, 4Н); MS (m/z) 240/242 (M+H⁺), спектр розщеплювання бром.

Одержання 13

(R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-((2-нітрофеніл)тіо)пропіонова кислота

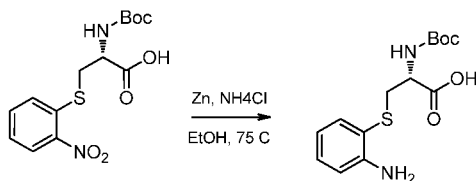
EtOH, кип'яч. з оберн. холод.



До розчину (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-меркаптопропіонової кислоти (5,02 г, 22,69 ммоль) у воді (32 мл) додавали NaHCO₃ (5,72 г, 68,1 ммоль), перемішуючи при 25 °С, повільно додавали розчин 1-фтор-2-нітробензолу (3,20 г, 22,69 ммоль) в етанолі (40 мл). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Аналіз методом РХМС показував завершення реакції. Етанол видаляли у вакуумі, і одержану водну фазу розбавляли водою (50 мл), промивали ефіром (2 × 100 мл) (у відкинутій ефірній фазі аналіз РХМС показував незначну кількість продукту). Водну фазу підкислювали до рН 4 за допомогою 1Н водної HCl і екстрагували DCM (2 × 300 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі із одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-((2-нітрофеніл)тіо)пропіонової кислоти жовтого кольору (7 г, 20,4 ммоль, 90 % вихід). MS (m/z) 343 (M+H⁺).

Одержання 14

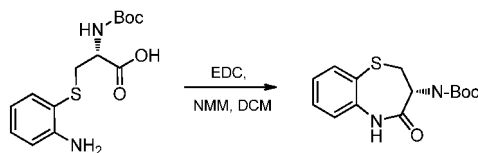
(R)-3-((2-амінофеніл)тіо)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонова кислота



До розчину (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-((2-нітрофеніл)тіо)пропіонової кислоти (0,8 г, 2,337 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали хлорид амонію (0,250 г, 4,67 ммоль) і цинк (1,528 г, 23,37 ммоль) при 25 °С. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш нагрівали до 75 °С протягом 2 годин. Потім одержану суміш безпосередньо фільтрували через целіт, і целіт промивали киплячими MeOH (2 × 100 мл). Об'єднану органічну речовину частково концентрували у вакуумі (25 мл), і залишок залишали на ніч при кімнатній температурі. Тверді солі видаляли фільтруванням, потім до фільтрату додавали DCM (100 мл) і воду (100 мл), одержану органічну фазу промивали водою (3 × 100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту (R)-3-((2-амінофеніл)тіо)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (700 мг, 2,241 ммоль, 96 % вихід). MS (m/z) 313 (M+H⁺).

Одержання 15

(R)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]тіазепін-3-іл)карбамат



До розчину (R)-3-((2-амінофеніл)тіо)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (3,3 г, 10,56 ммоль) у DCM (100 мл) додавали гідрохлорид N1-((етиламіно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну (2,228 г, 11,62 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв, потім додавали 4-метилморфолін (1,742 мл, 15,85 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 5 годин. Аналіз РХМС показував продукт і завершення реакції. Видаляли всі DCM і додавали 200 мл EtOAc, і суміш промивали водою, 0,1н HCl (водн.), NaHCO₃ (водн.) і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску із одержанням сирого продукту. Очищення за допомогою ISCO (елюючи 0-70 % EtOAc у гексані) давало чисту вказану в заголовку сполуку (R)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]тіазепін-3-іл)карбамат (1,5 г, 5,10 ммоль, 48,2 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,73-7,57 (м, 1H), 7,39 (тд, J=1,4, 7,6 Гц, 2H), 7,27-7,03 (м, 2H), 5,58 (ушир.с, 1H), 4,49 (дт, J=7,2, 11,8 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=6,7, 11,0 Гц, 1H), 2,95 (т, J=11,4 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H). MS (m/z) 295 (M+H⁺).

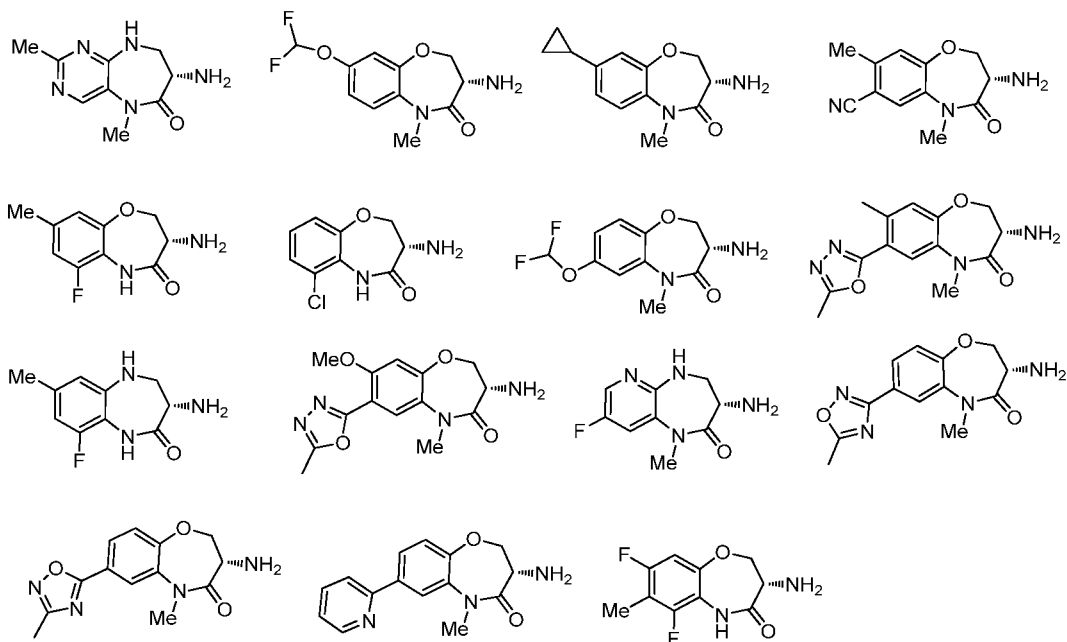
Одержання 16

(R)-3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]тіазепін-4(5H)-он, гідрохлорид
Діоксан



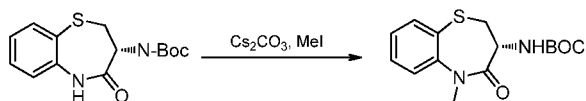
До розчину (R)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]тіазепін-3-іл) карбамату (100 мг, 0,340 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали HCl (0,425 мл, 1,699 ммоль, 4М у діоксані). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 18 годин. Аналіз РХМС показував відсутність первинної речовини в продукті. Видаляли всі розчинники, і тверду речовину промивали ефіром, і використовували тверду речовину без додаткового очищення. MS (m/z) 195 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 17

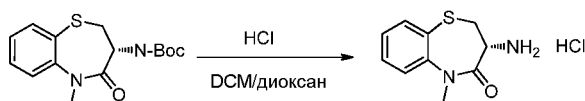
(R)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)карбамат



- 5 До розчину (R)-трет-бутил(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл) карбамату (200 мг, 0,679 ммоль) у N, N-диметилформаміді (ДМФ) (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (332 мг, 1,019 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв, потім додавали MeI (0,051 мл, 0,815 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, і аналіз методом РХМС показував завершення реакції. Додавали EtOAc і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Видаляли весь розчинник із одержанням вказаної в заголовку сполуки (R)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)карбамату (200 мг, 0,649 ммоль, 95 % вихід). MS (m/z) 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 18

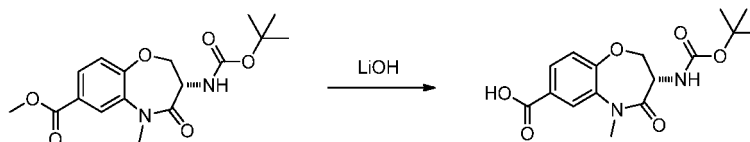
- 15 (R)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]тіазепін-4(5H)-он гідрохлорид
DCM/діоксан



- 20 До розчину (R)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)карбамату (290 мг, 0,940 ммоль) у DCM (3 мл) додавали HCl (7,05 мл, 28,2 ммоль, 4M у діоксані). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 годин. Аналіз РХМС показував відсутність первинної речовини у продукті. Видаляли всі розчинники, і тверду речовину (200 мг, 87 %) промивали ефіром і гексаном і використовували без додаткового очищення. MS (m/z) 209 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 19

- 25 (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонова кислота

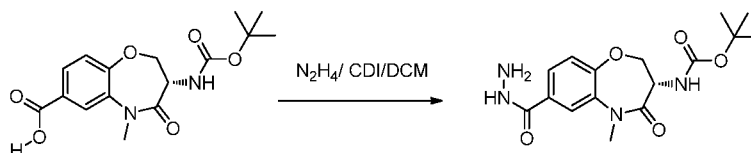


До розчину складного ефіру (500,0 мг, 1,427 ммоль) у ТГФ (16 мл)/вода (5 мл) додавали LiOH (2,141 мл, 2,141 ммоль) у вигляді розчину у воді (1,0 мл). Через 3 години реакційну суміш виливали в холодну воду (70 мл), потім двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Водну фазу підкислювали до pH~3, потім двічі екстрагували за допомогою EtOAc для екстракції бажаного продукту. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували, потім концентрували у вакуумі. Тверду речовину азеотропно відганяли двічі за допомогою толуолу, потім концентрували до кінцевої твердої речовини, яка була досить чистою для використання на наступній стадії. Додаткове очищення не передбачалося. Вихід: 456 мг (90 %) тверда речовина білого кольору.

MS (m/z) 337,3 (M+H⁺).

Одержання 20

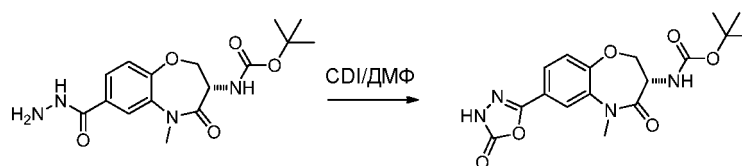
(S)-трет-бутил(7-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл) карбамат



До суспензії (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (228 мг, 0,678 ммоль) у сухому DCM (5,5 мл) додавали CDI (115 мг, 0,712 ммоль) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хв, потім цю суміш повільно по краплях додавали в окремий перемішуваний розчин безводного гідразину (217 мг, 6,78 ммоль) у 3,0 мл сухого DCM при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш розбавляли DCM, потім промивали водою і насиченим сольовим розчином. Після висушування зразка над Na₂SO₄ і концентрування твердий продукт мав достатню чистоту для використання на наступній стадії (164 мг, 69 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,84 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,55 (ушир.с, 1H), 4,30-4,41 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 1,34 (с, 9H). MS (m/z) 351,3 (M+H⁺).

Одержання 21

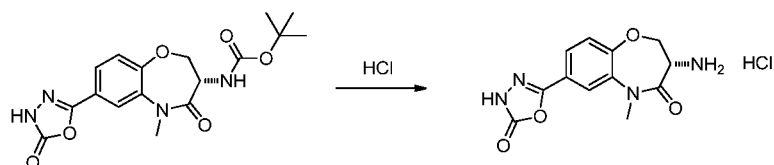
(S)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат



До розчину (S)-трет-бутил(7-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (191,0 мг, 0,545 ммоль) у N, N-диметилформаміді (ДМФ) (3,0 мл) додавали TEA (0,114 мл, 0,818 ммоль), потім CDI (97 мг, 0,600 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали холодною розбавленою HCl, водою (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували, потім концентрували у вакуумі. Залишок промивали невеликою кількістю DCM, потім фільтрували і збирали у вигляді білого порошку і далі використовували на наступній стадії без додаткового очищення (150,0 мг, 80 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,67 (ушир.с, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,32-4,45 (м, 3H), 1,35 (с, 9H). MS (m/z) 377,3 (M+H⁺).

Одержання 22

(S)-3-аміно-5-метил-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он, Гідрохлорид



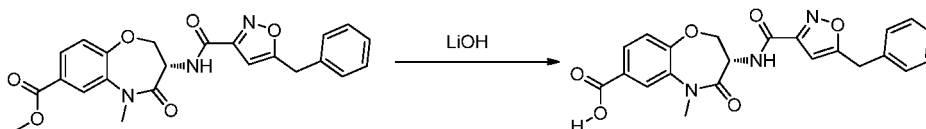
До розчину (S)-трет-бутил(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (40,0 мг, 0,106 ммоль) у DCM (1,0 мл) додавали розчин 4М HCl у 1,4-діоксані (0,531 мл, 2,126 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім двічі

5

азеотропно відганяли з толуолом із одержанням бажаного продукту. MS (*m/z*) 277,1 (*M*+*H*⁺).

Одержання 23

(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-7-карбонова кислота



10

До розчину (S)-метил 3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-7-карбоксилату (332 мг, 0,762 ммоль) у ТГФ (6 мл)/вода (2,0 мл) додавали LiOH (1,144 мл, 1,144 ммоль) у вигляді розчину у воді. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом близько 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, потім двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Водну фазу підкислювали до pH~3,0, потім екстрагували EtOAc. Останню органічну фазу сушили над Na₂SO₄, потім фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини. Тверду речовину нагрівали в толуолі, потім декантували з одержанням кінцевого твердого продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 13,18 (ушир.с, 1H), 8,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,87 (дт, J=11,8, 7,7 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H). MS (*m/z*) 422,3 (*M*+*H*⁺).

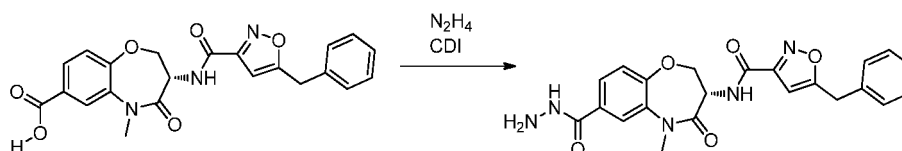
15

20

Одержання 24

(S)-5-бензил-N-(7-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід

25



До суспензії (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (178,0 мг, 0,422 ммоль) у DCM (6,0 мл) додавали CDI (75 мг, 0,465 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хв. Потім суміш повільно по краплях додавали до розчину гідразину (0,199 мл, 6,34 ммоль) у 0,50 мл DCM. Через 1 годину аналіз методом РХМС показував близько 79 %-ве перетворення на бажаний продукт. Реакційну суміш розбавляли DCM, потім промивали водою і насиченим сольовим розчином. Після висушування зразка над Na₂SO₄ і концентрування твердий продукт мав достатню чистоту для використання на наступній стадії. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 9,86 (с, 1H), 8,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,38 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,8, 7,9 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,54 (ушир.с, 2H), 4,44 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,33 (с, 3H). MS (*m/z*) 436,2 (*M*+*H*⁺).

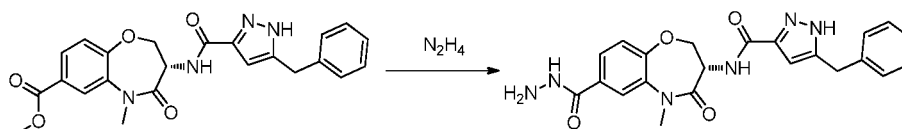
30

35

Одержання 25

(S)-5-бензил-N-(7-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід

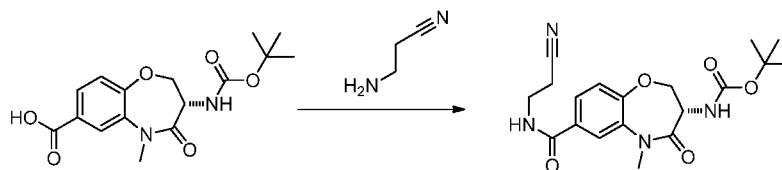
40



До розчину (S)-метил 3-(5-бензил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксилата (191,0 мг, 0,440 ммоль) у MeOH (5,0 мл) додавали гідазин моногідрат (0,058 мл, 1,199 ммоль) у вигляді розчину в MeOH (1,0 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, потім її розбавляли EtOAc і розділяли за допомогою води. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували, потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали з використанням FCC (MeOH-DCM: 0-7,0 %) із одержанням бажаного продукту (119,0 мг, 62,3 %). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 13,22 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,18-7,34 (м, 6H), 6,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,48-4,62 (м, 3H), 4,36-4,47 (м, 1H), 3,99 (с, 2H). MS (m/z) 435,2 (M+H⁺).

Одержання 26

(S)-трет-бутил (7-((2-ціаноетил)карбамоїл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат



До суспензії (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (185,0 мг, 0,550 ммоль) у DCM (5,0 мл) по краплях протягом 1 хвилини додавали 1-хлор-N, N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін (88 мг, 0,660 ммоль) у вигляді розчину в DCM (0,10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і вона ставала гомогенним розчином. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і потім додавали по краплях 3-амінопропаннітрил (154 мг, 2,200 ммоль) у вигляді розчину в DCM (0,25 мл). Через 10 хв крижану баню видаляли, потім додавали 10 %-вий водний розчин лимонної кислоти, і суміш енергійно перемішували протягом 15 хв. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC [EtOAc-Гекс: 45-80 %] із одержанням бажаного продукту (190,0 мг, 89 %). MS (m/z) 389,3 (M+H⁺).

Одержання 27

(S)-трет-бутил (7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат

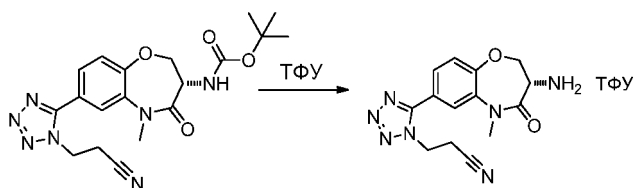


До розчину (S)-трет-бутил (7-((2-ціаноетил)карбамоїл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (188,0 мг, 0,484 ммоль) і піридину (0,243 мл, 3,00 ммоль) у DCM (2,0 мл) додавали пентахлорид фосфору (161 мг, 0,774 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 3,0 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали TMSN₃ (0,257 мл, 1,936 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Через 20 год. додавали 5,0 екв. MS-N₃, потім 3,0 екв. піридину. Реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 45 °C протягом ~4 годин. Реакційну суміш обережно гасили спочатку декількома краплями насиченого водного розчину NaHCO₃, потім через 5 хв додавали надлишок NaHCO₃, і суміш перемішували протягом 15 хв. Органічну фазу відділяли і промивали 10 %-вим водним розчином лимонної кислоти і насиченим сольовим розчином. Органічний розчин сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC (EtOAc-Гекс: 50-70 %) із одержанням бажаного продукту (152,0 мг, 72 %). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,73-4,87 (м, 2H), 4,35-4,54 (м, 3H), 3,24 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H). MS (m/z) 414,3 (M+H⁺).

Одержання 28

(S)-3-(5-(3-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)-1H-тетразол-1-іл)пропаннітрил, сіль трифтороцтової кислоти

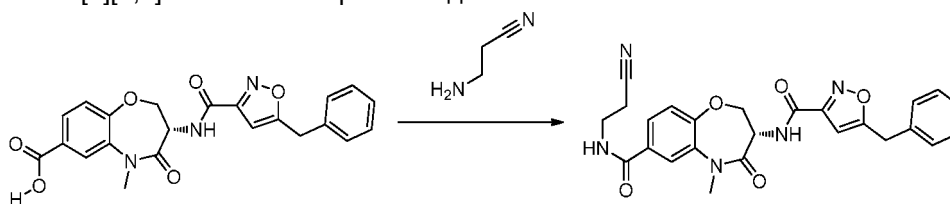
ТФО
ТФО



До розчину (S)-трет-бутил (7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (152 мг, 0,368 ммоль) у DCM (1,0 мл) додавали ТФО (0,50 мл, 6,49 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім реакційну суміш концентрували у вакуумі до залишку, який піддавали азеотропному відгону з толуолом із одержанням твердого продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії (149,0 мг, 95 %). MS (m/z) 314,2 (M+H⁺).

Одержання 29

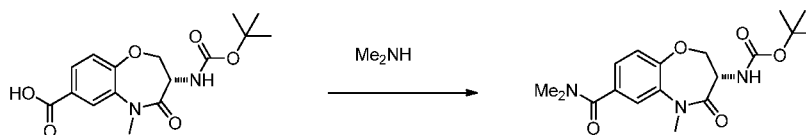
(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-N-(2-ціаноетил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід



До суспензії (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (87,0 мг, 0,206 ммоль) у DCM (2,0 мл) протягом 1 хв додавали по краплях 1-хлор-N, N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін (33,1 мг, 0,248 ммоль) у вигляді розчину в DCM (0,10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і вона ставала гомогенним розчином. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і потім додавали по краплях 3-амінопропаннітрил (57,9 мг, 0,826 ммоль) у вигляді розчину в DCM (0,25 мл). Крижану баню видаляли, потім додавали 10 %-вий водний розчин лимонної кислоти, і суміш енергійно перемішували протягом 15 хв. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC (EtOAc-Гекс: 60-80 %) із одержанням бажаного продукту (67,0 мг, 68,5 %). MS (m/z) 474,4 (M+H⁺).

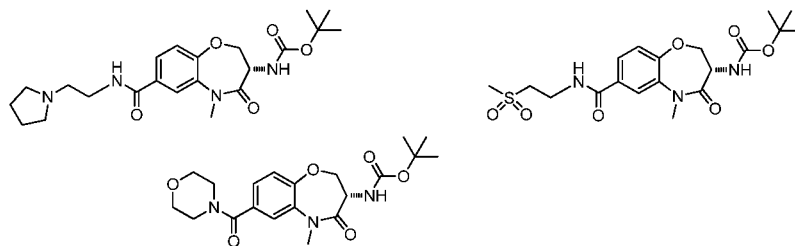
Одержання 30

(S)-трет-бутил (5-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат



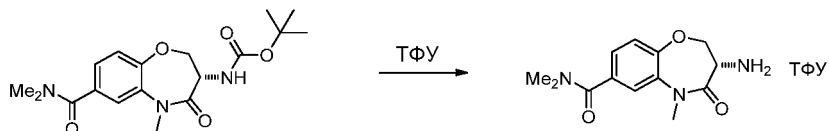
До розчину (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (100,0 мг, 0,297 ммоль) ДМСО (2,0 мл) додавали DIEA (0,109 мл, 0,624 ммоль), потім НАТУ (113 мг, 0,297 ммоль). Через 5 хв додавали диметиламін (0,156 мл, 0,312 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали насиченим водним розчином NH₄Cl, водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC [EtOAc-Гекс: 15-50 %] із одержанням бажаного продукту (44,0 мг, 40,7 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,53 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,27-4,44 (м, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,99 (ушир.с, 6H), 1,35 (с, 9H). MS (m/z) 364,0 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 31
трифторацетат (S)-3-аміно-N, N,5-триметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксаміду
ТФО

5

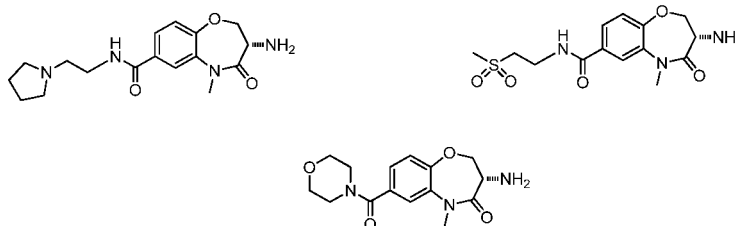


До суспензії (S) -трет-бутил (5-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (46,0 мг, 0,113 ммоль) у DCM (1,5 мл) додавали ТФО (0,175 мл, 2,269 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі і за допомогою LC/MS визначали завершення реакції. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім двічі піддавали азеотропному відгону з толуолом. Залишок використовували без додаткового очищення і використовували безпосередньо на наступній стадії. MS (m/z) 264,0 (M+H⁺).

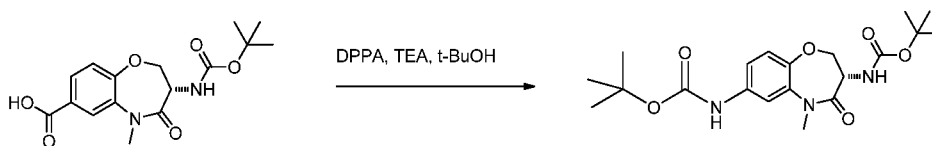
10

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.

15



Одержання 32
(S)-ди-трет-бутил (5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3,7-дііл)дикарбамат



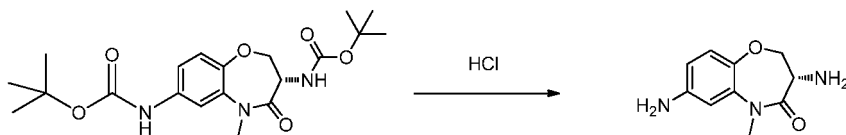
20

Суміш (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (78,0 мг, 0,232 ммоль), дифенілфосфорилазида (DPPA) (0,070 мл, 0,325 ммоль), TEA (0,091 мл, 0,649 ммоль) і tBuOH (0,439 мл, 4,59 ммоль) у толуолі спочатку нагрівали при температурі 70 °C протягом 30 хв, потім при температурі 100 °C протягом ночі. Через 20 хв спостерігалось утворення невеликої кількості бажаного продукту; реакційну суміш залишали стояти протягом ночі, і реакція завершувалася. Розчинник видаляли у вакуумі, потім залишок очищали за допомогою FCC [E/H 25 %]. (Жодна обробка не була потрібна, і зразок добре очищувався на колонці); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,47 (ушир.с, 1H), 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,30-4,39 (м, 1H), 4,20-4,26 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,35 (с, 9H). MS (m/z) 408,3 (M+H⁺).

25

30

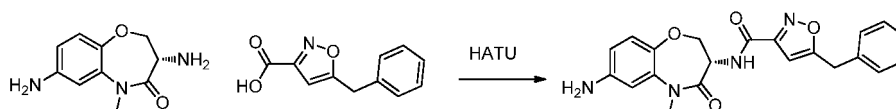
Одержання 33
(S)-3,7-діаміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он



До суспензії (S)-ди-трет-бутил (5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3,7-дііл) дикарбамата (75,0 мг, 0,184 ммоль) у DCM (1,5 мл) додавали HCl (0,782 мл, 3,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали, потім залишок піддавали азеотропному відгону з толуолом із одержанням твердого продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення; передбачався кількісний вихід. MS (m/z) 208,1 (M+H⁺).

Одержання 34

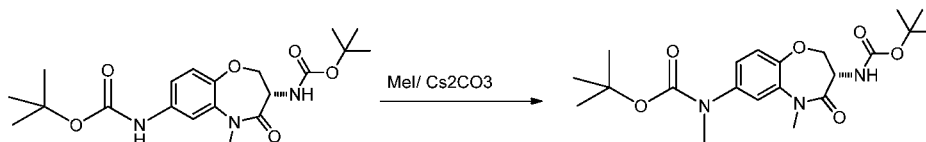
(S)-N-(7-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід



Розчин 5-бензилізоксазол-3-карбонової кислоти (37,4 мг, 0,184 ммоль) і HATU (77 мг, 0,202 ммоль) в ацетонітрилі (2,5 мл) (1 мл) перемішували протягом 1 години. Цю суміш повільно додавали до другої суміші з (9,0 екв.) N-метилморфоліну, (0,182 мл, 1,656 ммоль) і (S)-3,7-діаміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону, 2 гідрохлориду (51,5 мг, 0,184 ммоль). Дані РХМС показували переважну присутність одного продукту 70 % плюс біс-зв'язаного 23 %. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою і насиченим сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію і фільтрування зразок концентрували у вакуумі і очищали за допомогою FCC [EtOAc-Гекс: 20-60 %]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 5H), 6,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,43 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,77-4,87 (м, 1H), 4,36-4,44 (м, 1H), 4,20-4,27 (м, 3H), 3,22 (с, 3H). MS (m/z) 393,2 (M+H⁺).

Одержання 35

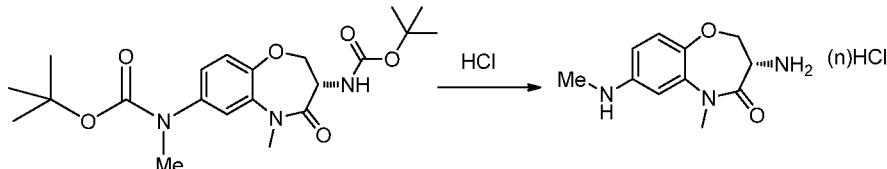
(S)-трет-бутил (3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)(метил)карбамат



До суспензії (S)-ди-трет-бутил (5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3,7-дііл) дикарбамату (60,0 мг, 0,147 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) додавали Cs₂CO₃ (48,0 мг, 0,147 ммоль), потім MeI (9,21 мкл, 0,147 ммоль). Реакційну суміш об'єднували з другою порцією реакційної суміші у 40 мг, і обидві порції обробляли разом. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали послідовно водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Концентрований залишок очищали за допомогою FCC (EtOAc-Гекс: 15-35 %) із одержанням 86,0 мг суміші бажаного продукту з невеликою кількістю первинної речовини (7:3 згідно даним LC/MS), яку використовували на наступній стадії. MS (m/z) 422,4 (M+H⁺).

Одержання 36

(S)-3-аміно-5-метил-7-(метил-аміно)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H) -он

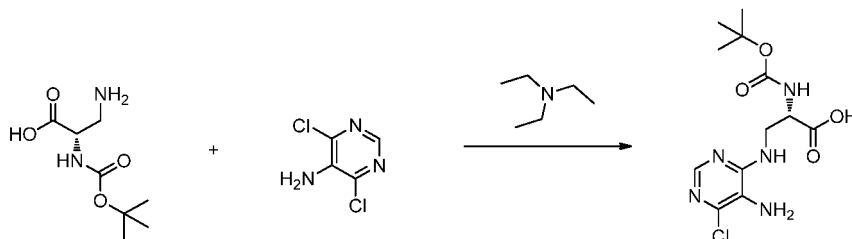


До суміші (S)-трет-бутил (3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)(метил)карбамату з першої стадії (86,0 мг, 0,204 ммоль) у DCM (3,0 мл) додавали HCl (1,020 мл, 4,08 ммоль) у вигляді 4М HCl розчину в 1,4-діоксані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додатково додавали 0,5 мл 4М HCl в 1,4-діоксані і перемішування продовжували 1 годину. Реакційну суміш

концентрували у вакуумі, потім піддавали азеотропному відгону з толуолом із одержанням залишку у вигляді твердої речовини, що містить бажаний продукт, який використовували безпосередньо на наступній стадії. MS (m/z) 222,1 (M+H⁺).

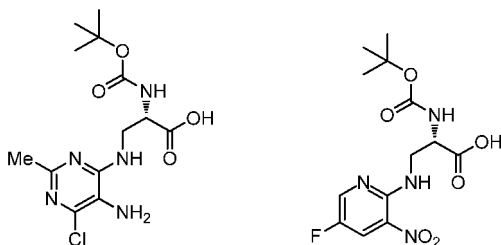
Одержання 37

5 (S)-3-((5-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонова кислота



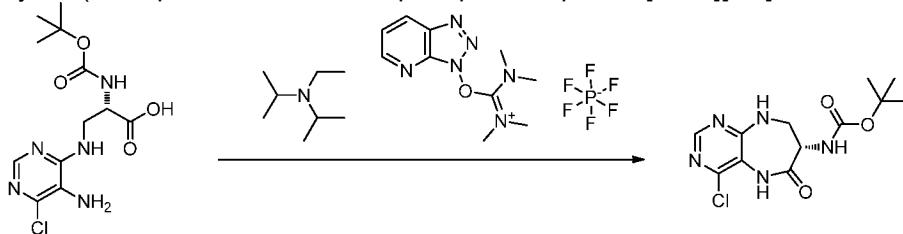
До суспензії 4,6-дихлорпіримідин-5-аміну (0,402 г, 2,448 ммоль) і триетиламіну (0,751 мл, 5,39 ммоль) у BuOH (10 мл) при кімнатній температурі додавали (S)-3-аміно-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонову кислоту (0,5 г, 2,448 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С. Після нагрівання протягом 1 години до реакційної суміші додавали додатково 10 мл BuOH і EtOH (15 мл). Після нагрівання протягом 2 днів (увага: ще залишається деяка кількість первинної речовини), реакційну суміш концентрували, потім розбавляли водою і EtOAc. Після розділення водний розчин екстрагували EtOAc (×2), і потім водний розчин підкислювали 1н HCl (рН близько 3). Після екстракції EtOAc (×3) об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄. Після фільтрування і упарювання у вакуумі одержували (S)-3-((5-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонову кислоту (430 мг, 1,296 ммоль, 52,9 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору, яку використовували для наступної реакції без додаткового очищення. MS (m/z) 332,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,67 (ушир.с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,24 (тд, J=8,0, 5,3 Гц, 1H), 3,71-3,82 (м, 1H), 3,55-3,68 (м, 1H), 1,35-1,41 (м, 9H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способом, аналогічним описаним вище, використовуючи 4,6-дихлор-2-метилпіримідин-5-амін і 2-хлор-5-фтор-3-нітропіридин у DMSO як розчинник при 70 °С.



Одержання 38

(S)-трет-бутил (4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамат

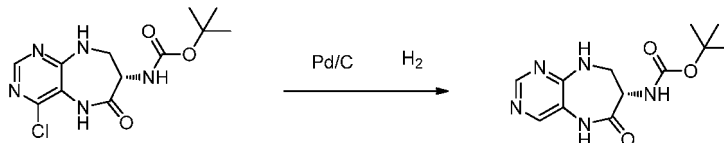


До розчину (S)-3-((5-аміно-6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (300 мг, 0,904 ммоль) і HATU (378 мг, 0,995 ммоль) у DMSO (4,0 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (0,237 мл, 1,356 ммоль). Через 5 годин при кімнатній температурі додавали додатково 378 мг HATU і 0,24 мл DIEA. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали воду, потім екстрагували за допомогою EtOAc (×3). Об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Після фільтрування і упарювання у вакуумі сиру речовину

очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Biotage, 25 г картридж, 10 %-60 % EtOAc у гексані) із одержанням (S)-трет-бутил (4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл) карбамату (125 мг, 0,394 ммоль, 43,6 %-вий вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (m/z) 314,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,95 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,23-4,34 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

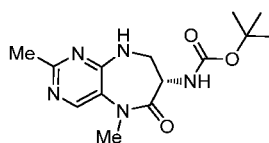
Одержання 39

(S)-трет-бутил (6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамат



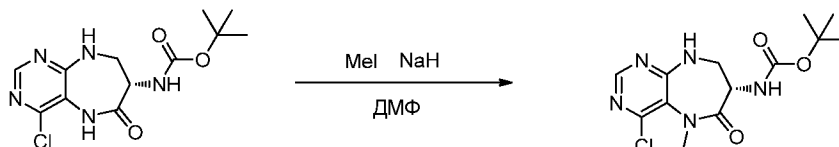
До суспензії (S)-трет-бутил (4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамату (300 мг, 0,956 ммоль) в ЕТОН (5 мл), EtOAc (5,00 мл) і MeOH (7,5 мл) при кімнатній температурі додавали Pd/C (153 мг, 0,143 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ з балону протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували і промивали EtOAc і MeOH. Об'єднаний фільтрат упарювали у вакуумі і осад твердої речовини (S)-трет-бутил (6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл) карбамату (260 мг, 0,912 ммоль, 95 %-вий вихід) використовували у наступній реакції без додаткового очищення. MS (m/z) 280,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,32 (с, 1H), 9,41 (ушир.с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,06 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,36-4,50 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували з (S)-трет-бутил (4-хлор-2,5-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл) карбамату способами, аналогічними описаним вище.



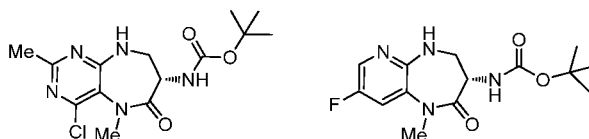
Одержання 40

(S)-трет-бутил (4-хлор-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамат



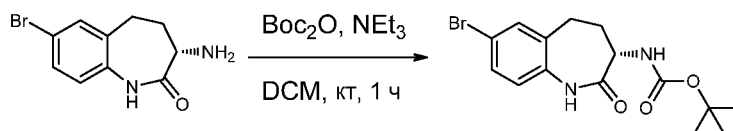
До розчину (S)-трет-бутил (4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамату (0,7 г, 2,231 ммоль) у ДМФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали NaH (0,094 г, 2,343 ммоль). Через 30 хв витримування при кімнатній температурі додавали йодметан (0,146 мл, 2,343 ммоль) і перемішували протягом 1 години 20 хв. Додавання води викликало випадання осаду. Тверду речовину фільтрували і сушили при температурі 50 °C у вакуумній печі з одержанням (S)-трет-бутил (4-хлор-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)карбамату (620 мг, 1,797 ммоль, 81 %-вий вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовували для наступної реакції без додаткового очищення. MS (m/z) 328,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (с, 1H), 8,09 (ушир.д, 1H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,38-4,48 (м, 1H), 3,37-3,54 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 41

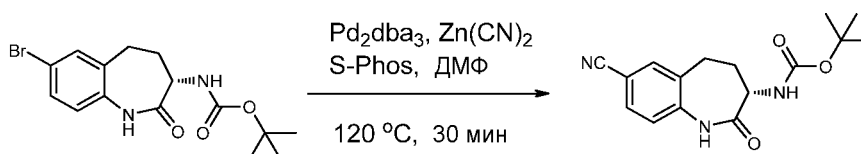
(S)-трет-бутил (7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат DCM, кт, 1 год.



До суміші (S)-3-аміно-7-бром-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (800 мг, 3,14 ммоль) у DCM (20 мл) додавали NEt₃ (0,656 мл, 4,70 ммоль) і Boc₂O (0,764 мл, 3,29 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли H₂O (20 мл). Органічний шар відділяли і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (20 %-80 % EtOAc/гексан; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували із одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (900 мг, 81 %-вий вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 9,21 (с, 1H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,3 Гц, 4H), 5,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,17-4,31 (м, 1H), 2,76-2,95 (м, 1H), 2,52-2,68 (м, 2H), 1,94-2,01 (м, 1H), 1,39 (с, 9H); MS (m/z): 355 (M+H⁺).

Одержання 42

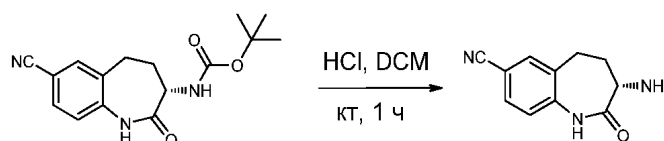
Трет-бутил (7-ціано-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат
120 °C, 30 хв



Трет-бутил (7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат (200 мг, 0,563 ммоль), ціанід цинку (99 мг, 0,845 ммоль), Pd₂dba₃ (258 мг, 0,282 ммоль) і S-Phos (277 мг, 0,676 ммоль) змішували у 5 мл-вій пробірці для мікрохвильової печі. Пробірку 3 рази продували N₂ і потім додавали 2 мл ДМФ. Реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню з використанням Emrys Optimizer (150 Вт, нормальне поглинання, 120 °C, 20 хв). Суміш потім фільтрували, і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (20 %-50 % EtOAc/гексан; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували із одержанням бажаного продукту у вигляді масла коричневого кольору. Це масло ліофілізували з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (146 мг, 86 %-вий вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 9,18 (с, 1H), 7,47-7,59 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,26 (дт, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 2,84-3,00 (м, 1H), 2,62-2,79 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 1H), 1,41 (с, 9H); MS (m/z): 302 (M+H⁺).

Одержання 43

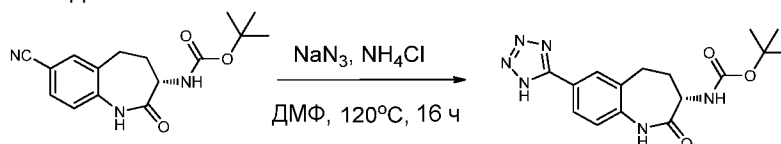
3-аміно-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-7-карбонітрил
кт, 1 год.



До суміші трет-бутил (7-ціано-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (70 мг, 0,234 ммоль) у DCM (5 мл) додавали HCl (4н у діоксані) (0,31 мл, 1,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш концентрували і сушили. Вказану сиру речовину використовували на наступній стадії без очищення (47 мг, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 202 (M+H⁺).

Одержання 44

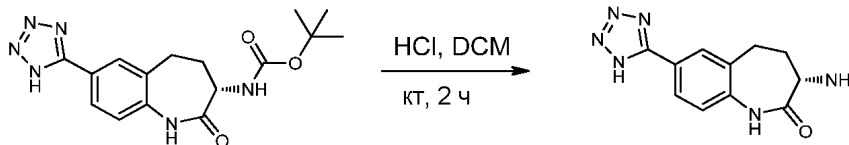
(S)-трет-бутил (2-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат
ДМФ, 120 °C, 16 год.



(S)-трет-бутил (7-ціано-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат (100 мг, 0,332 ммоль) розчиняли в ДМФ (2 мл) і потім додавали азид натрію (64,9 мг, 0,999 ммоль) і хлорид амонію (53,8 мг, 1,006 ммоль). Суміш витримували при 120 °C протягом 16 годин. Суміш

фільтрували, і фільтрат потім концентрували і залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (2 %-10 % MeOH/CH₂Cl₂, 10 % NEt₃ в МЕОН; 12 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді безбарвного масла (114 мг, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 345 (M+H⁺).

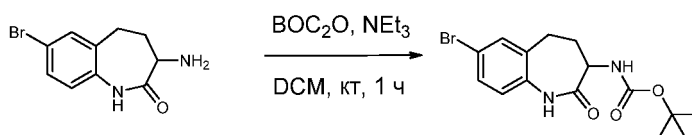
- 5 Одержання 45
(S)-3-аміно-7-(1H-тетразол-5-іл)-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он
кт, 2 год.



- 10 (S)-трет-бутил (2-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат (114 мг, 0,332 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і потім додавали HCl (4н у діоксані, 0,83 мл). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували до одержання твердої речовини не зовсім білого кольору. MS (m/z): 245 (M+H⁺).

Одержання 46

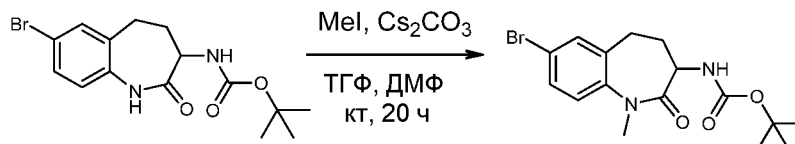
- 15 трет-бутил (7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат
DCM, кт, 1 год.



- 20 До суміші 3-аміно-7-бром-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (1,7 г, 6,66 ммоль) у DCM (50 мл) додавали NEt₃ (1,393 мл, 10,00 ммоль) і BOC₂O (1,625 мл, 7,00 ммоль). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли водою, і органічний шар відділяли, концентрували і сушили у високому вакуумі протягом 16 години. Вказану сирю речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення (2,36 г, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 355 (M+H⁺).

Одержання 47

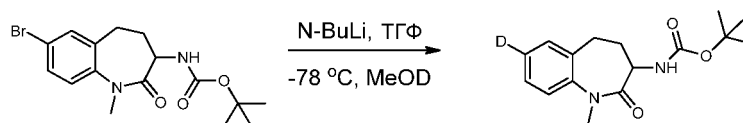
- 25 трет-бутил (7-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат
ТГФ, ДМФ, кт, 20 год.



- 30 До суміші карбонату цезію (3,04 г, 9,33 ммоль) і трет-бутил (7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (2,36 г, 6,66 ммоль) у змішаному розчині з 1 мл ДМФ і ТГФ (50 мл) додавали йодметан (0,500 мл, 8,00 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (10 %-50 % EtOAc/гексан; 330 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (1,6 г, 65 %-вий вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 7,44 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,23 (дт, J=11,5, 7,5 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,73-2,91 (м, 1H), 2,49-2,65 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 1H), 1,42 (с, 9H); MS (m/z): 369 (M+H⁺).

Одержання 48

1,1-диметилетил (1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл) карбамат-d1



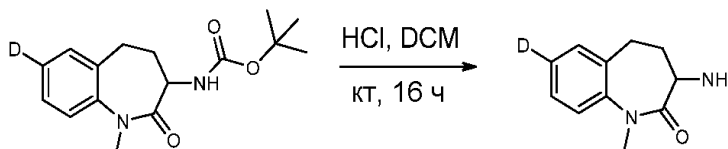
- 40 Трет-бутил (7-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат (80 мг, 0,217 ммоль) розчиняли в 50 мл ТГФ і потім охолоджували до температури -78 °С. При температурі -78 °С додавали по краплях N-бутиллітій (2,5М у гексані) (0,217 мл, 0,542 ммоль). Реакційну суміш витримували при -78 °С протягом 30 хв і потім гасили за допомогою MeOD.

Суміш промивали насич. NaHCO_3 (водн.). Органічний шар відділяли і очищали за допомогою Isco Combiflash (20 %-80 % EtOAc /гексан; 12 г Колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (64 мг, 100 %-вий вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (с, 9H) 1,95 (дд, $J=7,45$, 3,92 Гц, 1H) 2,51-2,68 (м, 2H) 2,73-2,98 (м, 1H) 3,41 (с, 3H) 4,19-4,34 (м, 1H) 5,37-5,64 (м, 1H) 7,11-7,24 (м, 2H) 7,23-7,38 (м, 1H); MS (m/z): 292 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 49

3-аміно-1-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-он-d1

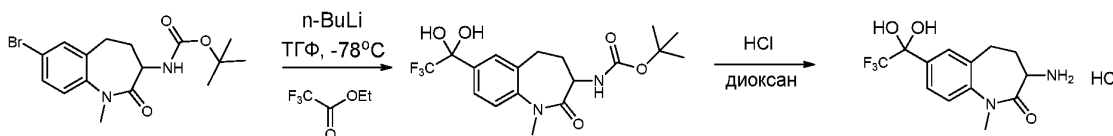
КТ, 16 год.



1,1-диметилетил (1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл) карбамат-d1 (64 мг) розчиняли в 2 мл DCM і потім додавали по краплях 0,54 мл HCl (4н у діоксані). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш потім концентрували, і сиру речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення (35 мг, 84 %-вий вихід). MS (m/z): 192 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 50

трет-бутил (1-метил-2-оксо-7-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат діоксан



Трет-бутил (7-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат (100 мг, 0,271 ммоль) розчиняли у 50 мл ТГФ і потім охолоджували до температури -78°C . При температурі -78°C додавали по краплях N-бутиллітій (2,5М у гексані, 0,271 мл, 0,677 ммоль). Цю суміш витримували при -78°C протягом 30 хв, і потім при температурі -78°C додавали по краплях етил 2,2,2-трифторацетат (0,129 мл, 1,083 ммоль). Після додавання суміш ставала безбарвним розчином. Цю суміш витримували при -78°C протягом 1 години і потім повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили MeOH і потім промивали насиченим NH_4Cl (водн.). Органічний шар відділяли і концентрували. Залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (20 %-80 % EtOAc /гексан; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді масла жовтого кольору (24 мг, 23 %-вий вихід). MS (m/z): 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).

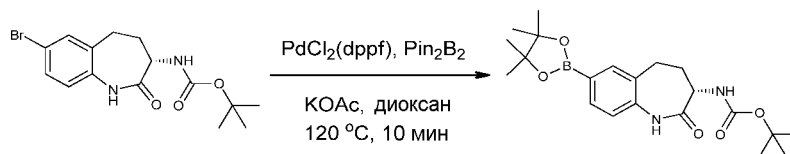
1,1-диметилетил [1-метил-2-оксо-7-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл]карбамат (125 мг, 0,324 ммоль) розчиняли у DCM (2 мл) і потім додавали HCl (4н у діоксані) (0,809 мл, 3,24 ммоль). Розчин жовтого кольору витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Цей розчин потім концентрували з одержанням 3-аміно-1-метил-7-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетил)-1,3,4,5-тетрагідро-2H-1-бензазепін-2-ону у вигляді масла жовтого кольору (92 мг, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 304 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 51

(S)-трет-бутил (2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат

КОАс, діоксан

120°C , 10 хв

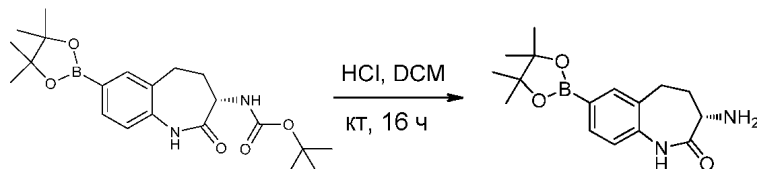


(S)-трет-бутил (7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат (200 мг, 0,563 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (157 мг, 0,619 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (46,0 мг, 0,056 ммоль) і ацетат калію (182 мг, 1,858 ммоль) змішували в 1,4-діоксані (2 мл). Реакційну

суміш поміщали в Emrys Optimizer (150 Вт, нормальне поглинання, 120 °С, 10 хв). Реакційну суміш потім розподіляли між H₂O і DCM. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували до залишку коричневого кольору. Цей залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (10 %-80 % EtOAc/гексан; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (82 мг, 36 %-вий вихід). MS (m/z): 402 (M+H⁺).

Одержання 52

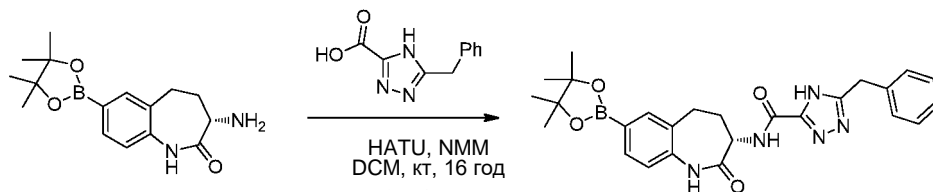
(S)-3-аміно-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он
кт, 16 год.



(S)-трет-бутил (2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат (82 мг, 0,205 ммоль) розчиняли в 2 мл DCM і потім додавали по краплях HCl (4н у діоксані, 1,408 мл, 5,63 ммоль). Реакційний розчин витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин потім концентрували до масла жовтого кольору (62 мг, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 302 (M+H⁺).

Одержання 53

(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

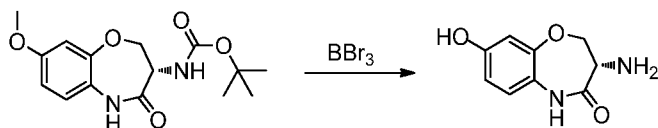


У перемішуванні магнітною мішалкою розчин 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (41,7 мг, 0,205 ммоль) у 5 мл DCM при кімнатній температурі додавали 4-метилморфолін (66,4 мг, 0,657 ммоль) і HATU (94 мг, 0,246 ммоль). До цієї суміші додавали розчин

(S)-3-аміно-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (62 мг, 0,205 ммоль) у 2 мл DCM. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Сирі суміш потім очищали за допомогою Isco Combiflash (20 %-50 % EtOAc/гексан; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (65 мг, 65 %-вий вихід). MS (m/z): 488 (M+H⁺).

Одержання 54

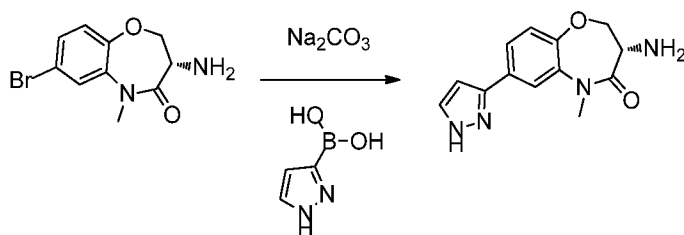
(S)-3-аміно-8-гідрокси-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он



(S)-трет-бутил (8-метокси-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат (300 мг, 0,973 ммоль) розчиняли у DCM (15 мл) і охолоджували на лід/сольовий розчин, потім додавали трибромід бору (2,92 мл, 2,92 ммоль), і реакційну суміш перемішували охолодженою протягом 10 хвилин. Видаляли крижану баню і перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додавали ще 2,0 мл BBr₃ і перемішували протягом 45 хвилин, потім додавали ще 2 мл BBr₃ і перемішували протягом ще 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, гасили за допомогою 5 мл насич. NaHCO₃ і енергійно перемішували протягом 5 хвилин. рН водної фази був ~7-8. Шари розділяли, і водний шар екстрагували сумішшю 10 % MeOH/DCM: обидва органічних шари містили домішки і водний шар містив основний продукт. Концентрували водну фазу з одержанням 2,4 г сирого твердого продукту (що містить неорганічні солі). Використовували на наступній стадії. MS (m/z) 195,0 (M+H⁺).

Одержання 55

(S)-3-аміно-5-метил-7-(1H-піразол-3-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он

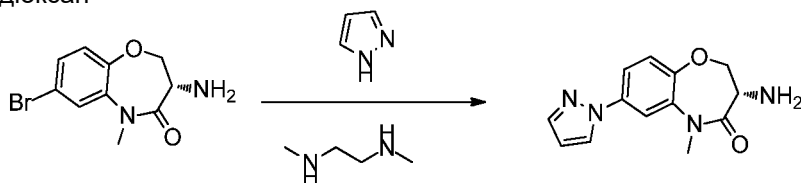


(S)-3-аміно-7-бром-5-метил-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-он (50,5 мг, 0,186 ммоль), (1H-піразол-3-іл)боронову кислоту (31,3 мг, 0,279 ммоль), карбонат натрію (59,2 мг, 0,559 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (21,53 мг, 0,019 ммоль) об'єднували у DME (2 мл) і воді (0,7 мл), і реакційну суміш нагрівали при 85 °C на масляній лазні протягом 3 годин. Через 2 години додавали додатково Pd(PPh₃)₄ (15 мг) і боронову кислоту (15 мг). Після 3 годин на масляній бані реакційну суміш поміщали в мікрохвильовий реактор при температурі 120 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш розподіляли між сумішшю 10 % MeOH/DCM і водою. Концентрували органічні продукти і очищали за допомогою Biotage (колонка з силікагелем 4 г; 0,5-5 % MeOH/DCM (плюс NH₄OH), 15 хв) із одержанням 30 мг масла блідо-жовтого кольору з 60 %-вим виходом. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,79 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 1,72 (ушир.с, 2H); MS (m/z) 259,1 (M+H⁺).

Одержання 56

(S)-3-аміно-5-метил-7-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-он

K₂CO₃, CuI, діоксан



K₂CO₃, CuI, діоксан

(S)-3-аміно-7-бром-5-метил-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-он (100 мг, 0,369 ммоль), 1H-піразол (50,2 мг, 0,738 ммоль) і карбонат калію (153 мг, 1,107 ммоль) додавали до 1,4-діоксану (2,0 мл), і суміш дегазували протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Потім додавали йодид міді(I) (35,1 мг, 0,184 ммоль) і N1,N2-диметилетан-1,2-діамін (0,020 мл, 0,184 ммоль), і суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 днів. Охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою і сумішшю 10 % MeOH/DCM і шари розділяли. Концентрували органічні продукти і очищали за допомогою Biotage (колонка з силікагелем 12 г; 0,5-3 % MeOH/DCM (плюс NH₄OH), 15 хв; 3-4,5 %, 3 хв; 4,5 % 5 хв) із одержанням 18 мг твердої речовини світло-жовтого кольору з 19 %-вим виходом. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,54-6,59 (м, 1H), 4,29 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,02 (т, J=10,7 Гц, 1H), 3,68 (ушир.с, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,75 (ушир.с, 2H); MS (m/z) 259,1 (M+H⁺).

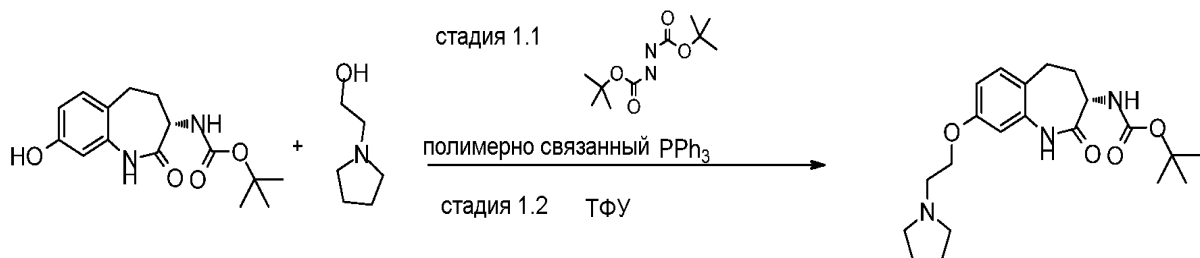
Одержання 57

(S)-трет-бутил (2-оксо-8-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*]азепін-3-іл)карбамат

полімерно зв'язаний PPh₃

стадія 1.1

стадія 1.2 ТФУ



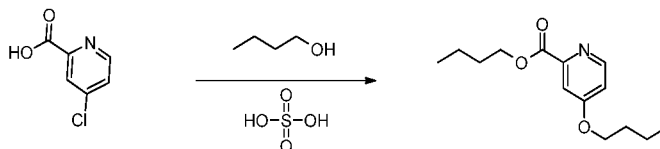
Полімерний зв'язаний PPh₃ (3 ммоль/г завантаження, 2,5 екв. 330 мг), (S)-трет-бутил (8-гідрокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[*b*]азепін-3-іл)карбамат (130 мг, 0,400 ммоль) і 2-(піролідин-1-іл)етанол (0,094 мл, 0,800 ммоль) об'єднували в ТГФ (4 мл). Далі додавали ди-

трет-бутилазодикарбоксилат (184 мг, 0,800 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3 днів. Додавали ще 0,5 екв. наступних реагентів: полімерний зв'язаний PPh₃, ди-трет-бутилазодикарбоксилат і 2-(піролідин-1-іл)етанол і перемішували протягом ще 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через невеликий шар із целіту, промивали сумішшю 10 %

5 MeOH/DCM. Фільтрат концентрували, розподіляли між DCM і 6н NaOH і шари розділяли. Сирий продукт концентрували і очищали за допомогою Biotage (колонка з силікагелем 4 г; 1-5 % MeOH/DCM (плюс NH₄OH), 15 хв) із одержанням 74 мг піни білого кольору з 46 %-вим виходом. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,64 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,96-4,10 (м, 2H), 3,88 (дт, J=11,9, 8,3 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,54-2,62 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,09-2,22 (м, 2H), 1,95-2,07 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 5H), 1,34 (с, 9H); MS (m/z) 390,3 (M+H⁺).

Одержання 58

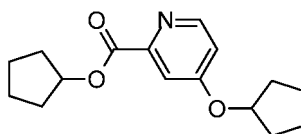
Бутил 4-бутоксипіколінат



15 До суміші 4-хлорпіколінової кислоти (1 г, 6,35 ммоль) і бутан-1-олу (5,80 мл, 63,5 ммоль) додавали сірчану кислоту (0,101 мл, 1,904 ммоль) і нагрівали до 80 °C протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою і нейтралізували за допомогою розчину 1н NaOH до значення pH 5-6, потім екстрагували за допомогою EtOAc (×3). Після висушування над MgSO₄, фільтрації і упарювання у вакуумі залишок очищали за

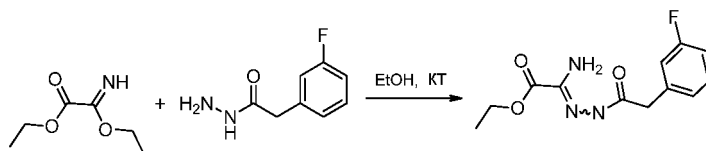
20 допомогою Biotage (50 г картридж, від 0 % до 40 % EtOAc у гексані) із одержанням бутил 4-бутоксипіколіната (765 мг, 3,04 ммоль, 48,0 %-вий вихід). MS (m/z) 252,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,55 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,09 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,77-1,87 (м, 4H), 1,43-1,57 (м, 4H), 0,97-1,03 (м, 6H).

25 Наступні проміжні сполуки, що використовують для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 59

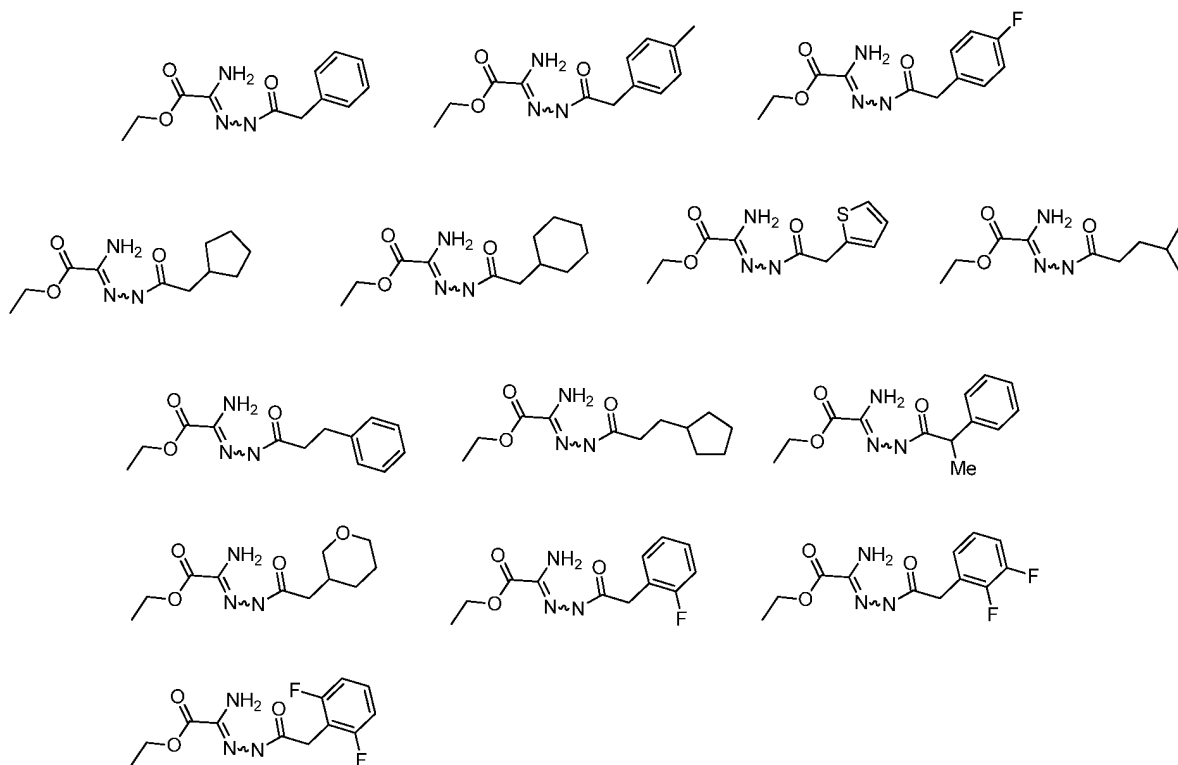
Етил 2-аміно-2-(2-(2-(3-фторфеніл)ацетил)гідразоно)ацетат



30 2-(3-фторфеніл)ацетогідразин (2,90 г, 17,22 ммоль) і етил 2-етокси-2-иминоацетат (2,5 г, 17,22 ммоль) в етанолі (30 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом ночі, одержану суспензію фільтрували. Твердий продукт білого кольору промивали EtOH і сушили у вакуумі із одержанням вказаної в заголовку сполуки етил 2-аміно-2-(2-(2-(3-фторфеніл)ацетил) гідразоно)ацетату (3 г, 11,23 ммоль, 65,2 %-вий вихід), яку використовували

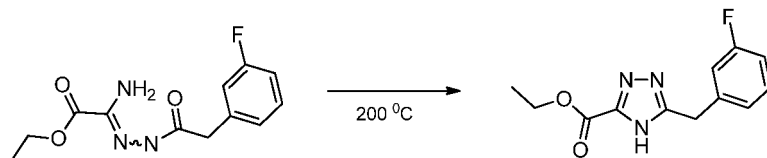
35 без додаткового очищення. MS (m/z) 268 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



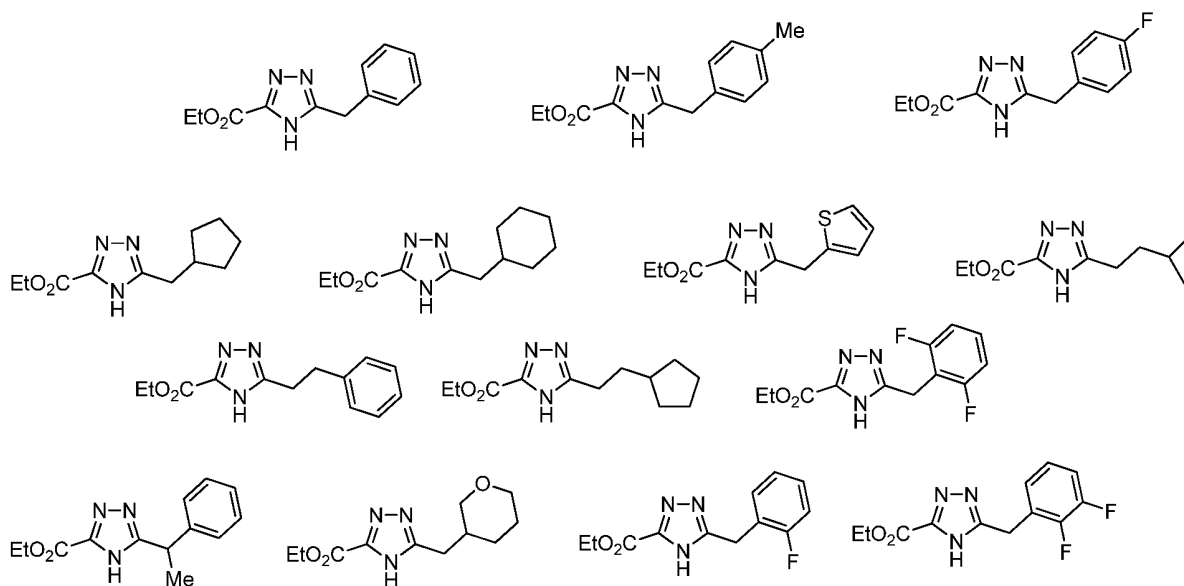
Одержання 60

Етил 5-(3-фторбензил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

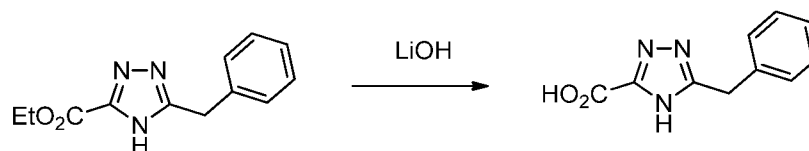


- 5 Етил 2-аміно-2-(2-(2-(3-фторфеніл)ацетил)гідразоно)ацетат (3 г, 11,23 ммоль) у ємності поміщали на заздалегідь нагріту масляну баню при температурі 200 °С протягом 15 хвилин. Розплав давали охолотитися, осад твердої речовини поміщали в МЕОН (20 мл), і потім розчинник упарювали. Тверду речовину білого кольору, що утворилася, суспендували в ефірі (30 мл), перемішували протягом 10 хвилин, фільтрували, промивали ефіром (40 мл), і сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки етил 5-(3-фторбензил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (1,2 г, 4,81 ммоль, 42,9 %-вий вихід), яку використовували без додаткового очищення. MS (m/z) 250 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.

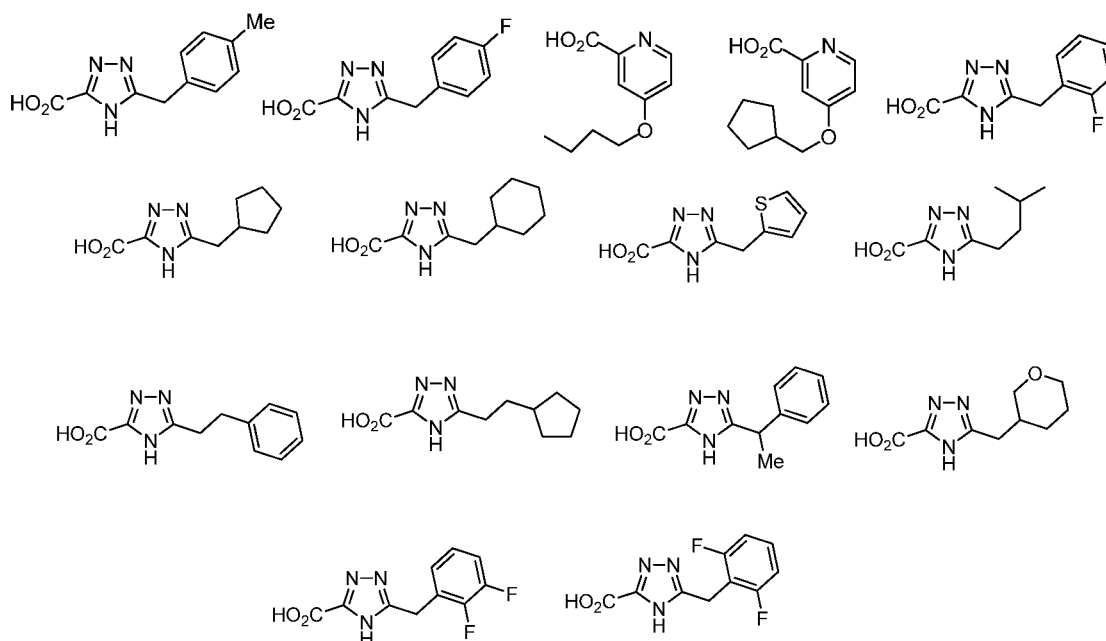


Одержання 61
5-бензил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти



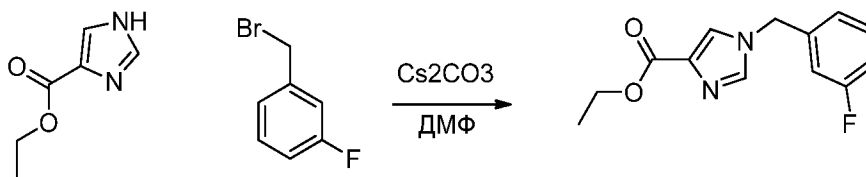
- 5 До розчину етил 5-бензил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (8,29 г, 35,85 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали розчин гідроксиду літію (2,00 г, 84 ммоль) у воді (20 мл). Суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували для видалення ТГФ і додавали конц. HCl до значення pH~2, при якому випадав в осад твердий продукт.
- 10 Суспензію перемішували протягом 15 хвилин на лазні лід/вода, фільтрували, промивали холодною водою і сушили у вакуумі із одержанням 6,93 г (80 %-вий вихід) гідрохлориду 5-бензил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти. MS (m/z) 204 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



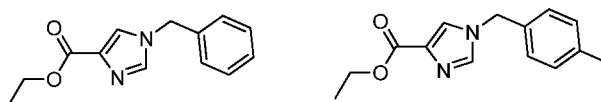
- 15 Одержання 62

етил 1-(3-фторбензил)-1H-імідазол-4-карбоксилат



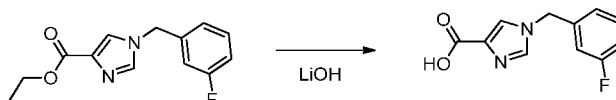
До розчину етил 1H-імідазол-4-карбоксилату (1 г, 7,14 ммоль), Cs_2CO_3 (2,56 г, 7,85 ммоль) у N, N-диметилформаміді (ДМФ) (5 мл) додавали 1-(бромметил)-3-фторбензол (1,349 г, 7,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Дані РХМС показували завершення реакції з одержанням продукту. Додавали 150 мл EtOAc і екстрагували водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Всі розчинники упарювали з одержанням сирого продукту у вигляді етил 1-(3-фторбензил)-1H-імідазол-4-карбоксилату (1,7 г, 6,85 ммоль, 96 %-вий вихід). MS (m/z) 250 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 63

1-(3-фторбензил)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти



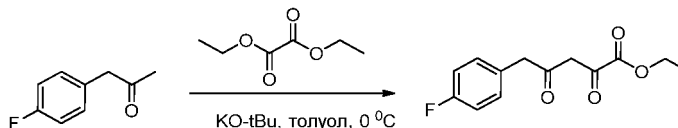
Свіжоодержаний гідроксид літію (34,2 мл, 68,5 ммоль) додавали до перемішаного розчину кімнатної температури етил 1-(3-фторбензил)-1H-імідазол-4-карбоксилату (1,7 г, 6,85 ммоль) у ТГФ (25 мл) в атмосфері N_2 . Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і дані РХМС показували завершення реакції. Реакційну суміш концентрували і потім розчиняли в H_2O (10 мл). Додавали по краплях 2н HCl до значення $\text{pH}=3$. Твердий продукт білого кольору, який випав в осад із реакційної суміші, фільтрували і промивали холодною H_2O . Тверду речовину сушили у вакуумі протягом ночі із одержанням вказаної в заголовку продукту, 1-(3-фторбензил)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (1,2 г, 79,5 %). MS (m/z) 221 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



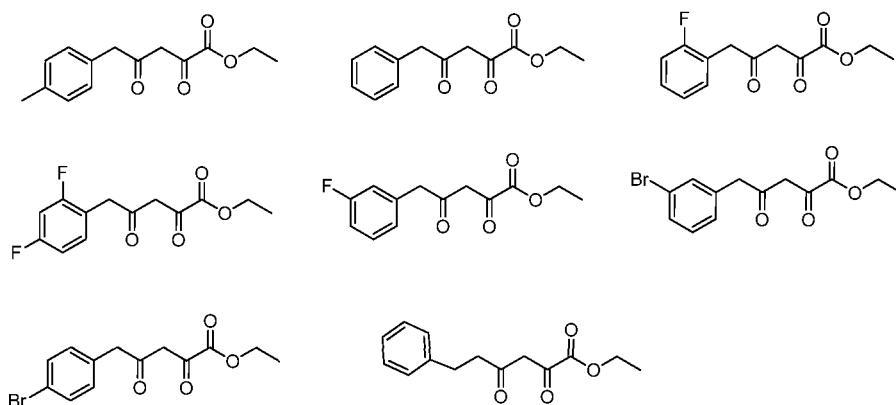
Одержання 64

Етил 5-(4-фторфеніл)-2,4-діоксопентаноат



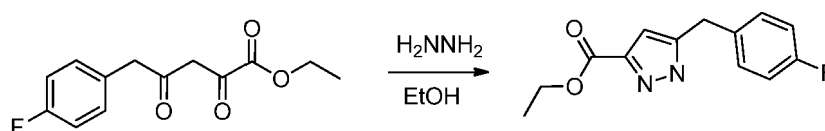
До розчину 1-(4-фторфеніл)пропан-2-ону (25 г, 164 ммоль) діетилоксалата (28,8 г, 197 ммоль) у толуолі (300 мл), що перемішувався в атмосфері азоту, при температурі 0 °C додавали трет-бутоксид калію (23,97 г, 214 ммоль) у толуолі (300 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °C протягом ще 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Дані РХМС вказували, що реакція завершувалася. Весь толуол видаляли, залишок розчиняли у воді, нейтралізували до значення $\text{pH}=6$ і двічі екстрагували EtOAc. Органічну фазу об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Видаляли всі розчинники з одержанням вказаної в заголовку сполуки, що використовувалась без додаткового очищення (32 г, 77 %). MS (m/z) 253 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



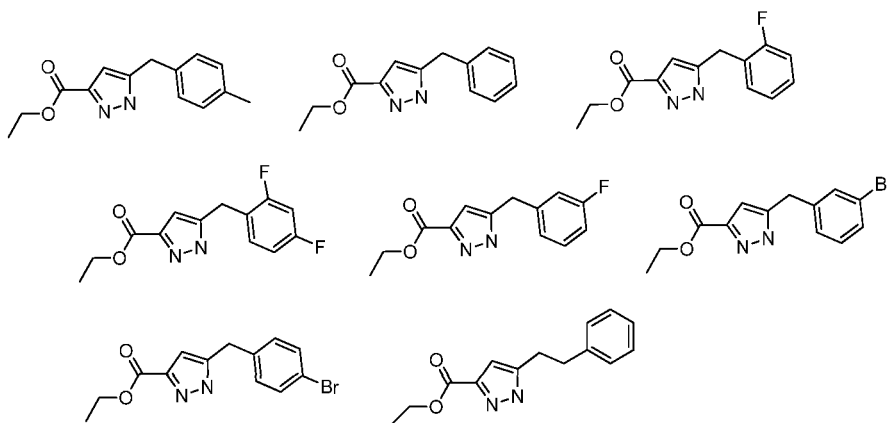
Одержання 65

Етил 5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-карбоксилат



- 5 Гідразин (1,095 мл, 34,9 ммоль) додавали до перемішаного розчину кімнатної температури етил 5-(4-фторфеніл)-2,4-діоксопентаноата (8 г, 31,7 ммоль) у етанолі (100 мл) в атмосфері N_2 . Потім реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником (масляна баня, 95 °C) до завершення реакції судячи по даних ВЕРХ (3 години). Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (завантаження твердої речовини, Isco, 0-45 % EtOAc в гексані). Об'єднували лише чисті фракції і концентрували із одержанням продукту у вигляді етил 5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-карбоксилата (4 г, 16,11 ммоль, 50,8 %-вий вихід). MS (m/z) 249 (M+H⁺).

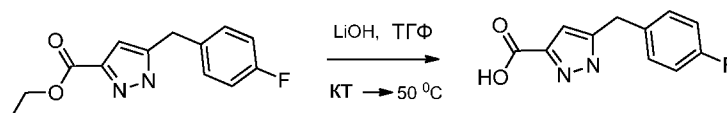
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



15

Одержання 66

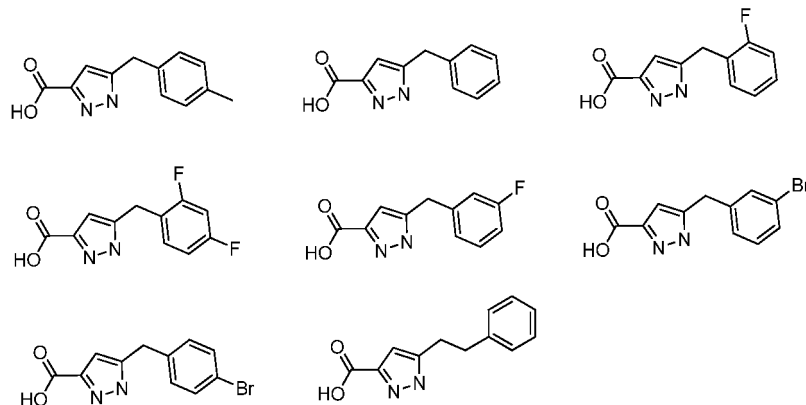
5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти



- 20 Свіжоодержаний 2М водний розчин LiOH (64,5 мл, 129 ммоль) додавали до перемішаного розчину кімнатної температури етил 5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-карбоксилату (4 г, 16,11 ммоль) у ТГФ (65 мл) в атмосфері N_2 . Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, і дані РХМС показували завершення реакції на 70 %. Нагрівали до 50 °C протягом 2 годин, і реакція завершувалася. Реакційну суміш концентрували і потім розчиняли в 20 мл H_2O . До перемішаного водного розчину додавали по краплях 2н HCl до

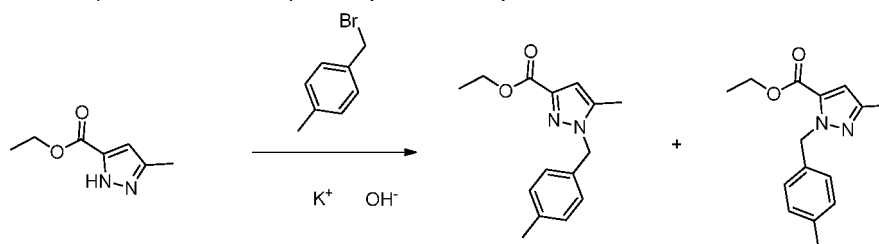
значення pH=4. Твердий продукт білого кольору, який випадав в осад з реакційної суміші, фільтрували і промивали холодною H₂O. Тверду речовину сушили у вакуумі протягом ночі (при температурі 40 °C) із одержанням вказаного в заголовку продукту у вигляді 5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (3 г, 85 %). MS (m/z) 221 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,59-13,70 (м, 1H), 7,01-7,41 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 3,95 (с, 2H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



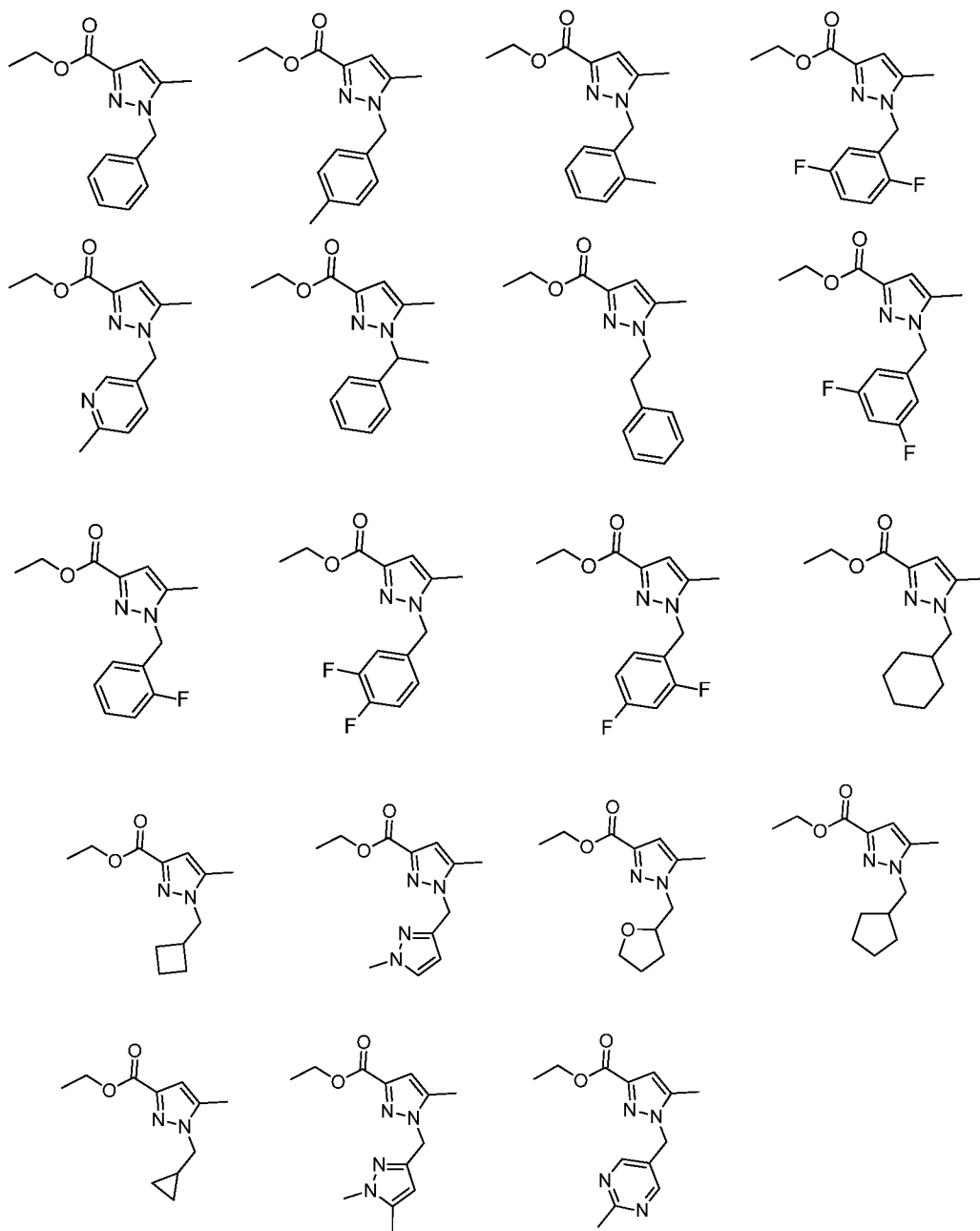
Одержання 67

Етил 5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксилат



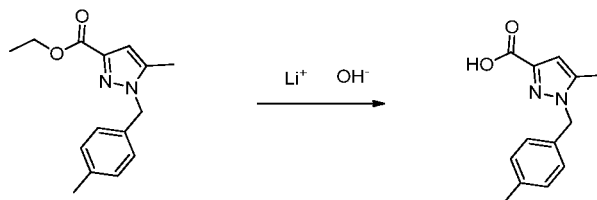
До розчину етил 3-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (607 мг, 3,94 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали KOH (221 мг, 3,94 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційна суміш перетворювалася в суспензію, потім додавали 1-(бромметил)-4-метилбензол (729 мг, 3,94 ммоль) і нагрівали із зворотним холодильником. Після витримки протягом ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок піддавали обробці Biotage (картридж 5 г/попередньо зволожений 5 % EtOAc/Hex/елюент: 5 %-25 % EtOAc, потім 25 % EtOAc/Hex) із одержанням етил 5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксилата (833 мг, 3,16 ммоль, 80 %-вий вихід) у вигляді бажаного продукту регіоізомеру етил 3-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-5-карбоксилату (58 мг, 0,220 ммоль, 5,59 %-вий вихід). Етил 5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксилат: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,13 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,62 (ушир.с, 1H), 5,36 (ушир.с, 2H), 4,42 (дд, J=7,1, 1,3 Гц, 2H), 2,34 (ушир.с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,35-1,50 (м, 3H); MS (m/z) 259,1 (M+H⁺). Регіоізомер етил 3-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-5-карбоксилат: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,05-7,24 (м, 4H), 6,66 (ушир.с, 1H), 5,67 (ушир.с, 2H), 4,19-4,42 (м, 2H), 2,32 (д, J=3,0 Гц, 6H), 1,27-1,40 (м, 3H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 68

5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбонова кислота



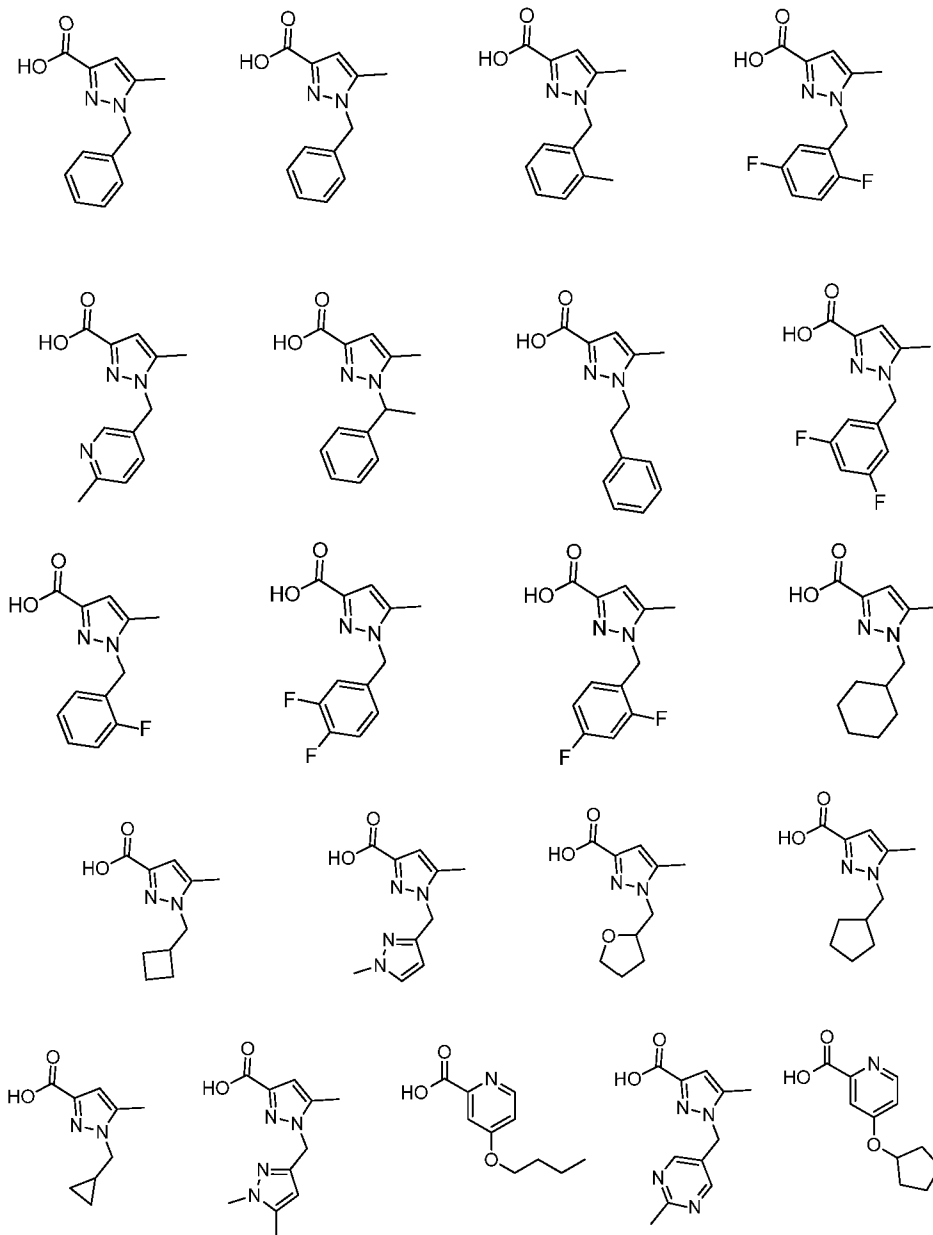
5

До розчину етил 5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксилата (830 мг, 3,21 ммоль) у ТГФ (3,0 мл) і води (3,0 мл) додавали гідроксид літію, H₂O (539 мг, 12,85 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Водний розчин розбавляли водою (5 мл) і підкислювали 1н HCl (близько 5,1 мл) до значення рН 3-4. Тверду речовину білого кольору, що утворилася, збирали і сушили у вакуумній печі із одержанням 5-метил-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (670 мг, 2,88 ммоль, 90 %-вий вихід) у вигляді твердих речовин білого кольору. MS (m/z)

10

231,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 12,58 (ушир.с, 1H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

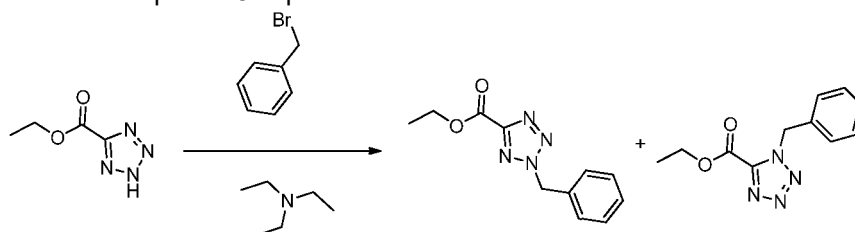
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



5

Одержання 69

Етил 2-бензил-2Н-тетразол-5-карбоксилат



До розчину натрієвої солі етил 2Н-тетразол-5-карбоксилату (800 мг, 4,85 ммоль) у ДМФ (8
10 мл) при кімнатній температурі додавали (бромметил)бензол (1,151 мл, 9,69 ммоль). Після
перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі в реакційну суміш додавали Et₃N
(1,013 мл, 7,27 ммоль), потім перемішували протягом ночі. Після додавання води

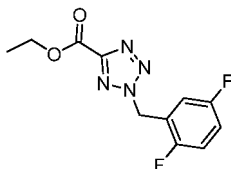
реакційну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний розчин промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 . Після фільтрування і концентрації залишок піддавали обробці на Biotage (50 г картридж, заповнений силікагелем; елюент: 5 %-15 % EtOAc, потім 15 % EtOAc/Hex) із одержанням етил 2-бензил-2H-тетразол-5-карбоксилату (342 мг, 1,473

5

етил 1-бензил-1H-тетразол-5-карбоксилат (87 мг, 0,375 ммоль, 7,73 %-вий вихід) одержували у вигляді побічного продукту: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 7,29-7,43 (м, 5H), 5,92 (с, 2H), 4,44 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,33 (т, 3H) (Увага: також було одержано невелику кількість суміші обох продуктів).

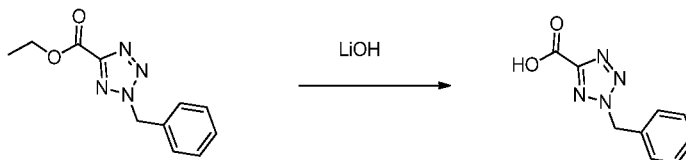
10

Наступний проміжний продукт, що використовується при одержанні вказаної в заголовку сполуки за прикладом, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 70

2-бензил-2H-тетразол-5-карбонова кислота



15

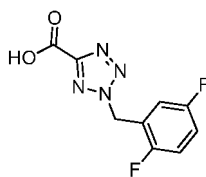
До розчину етил 2-бензил-2H-тетразол-5-карбоксилату (338 мг, 1,455 ммоль) у ТГФ (3 мл) і воді (3,00 мл) додавали LiOH (183 мг, 4,37 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували у вакуумі, і водний розчин, що залишився, підкислювали 1н HCl (в області pH ~2-3). Випадала в осад невелика кількість твердої речовини білого кольору. Після збирання твердих продуктів водний розчин поміщали у витяжну шафу і давали воді повільно упарюватися. Одержували додаткову кількість твердої речовини білого кольору (далі повторювали цю стадію ще двічі. Примітка: у воді виявлялася ще деяка кількість продукту). Об'єднану тверду речовину сушили у вакуумній печі при 50 °C із одержанням 2-бензил-2H-тетразол-5-карбонової кислоти (167,4 мг, 0,820 ммоль, 56,3 %-вий вихід) у вигляді

20

25

твердої речовини білого кольору. MS (m/z) 205,0 ($M+H^+$). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 14,30 (ушир.с, 1H), 7,33-7,49 (м, 5H), 6,03 (с, 2H).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.

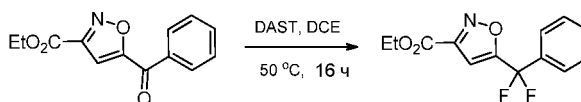


30

Одержання 71

Етил 5-(дифтор(феніл)метил)ізоксазол-3-карбоксилат

50 °C, 16 год.



35

Етил 5-бензоїлізоксазол-3-карбоксилат (630 мг, 2,57 ммоль) розчиняли в 2 мл дихлоретану (DCE) і потім при температурі 0 °C додавали по краплях розчин DAST (0,944 мл, 7,71 ммоль) у 2 мл DCE. Реакційну суміш витримували при 50 °C протягом 16 годин, і потім суміш концентрували. Залишок коричневого кольору, що утворився, очищали за допомогою Isco Combiflash (10 %-30 % EtOAc/гексан; 80 г Isco Колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували із одержанням бажаного продукту у вигляді масла жовтого кольору (207 мг, 31 %-вий вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 7,56-7,64 (м, 2H), 7,45-7,56 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 4,45 (кв, $J=7,2$ Гц, 4H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (m/z): 268 ($M+H^+$).

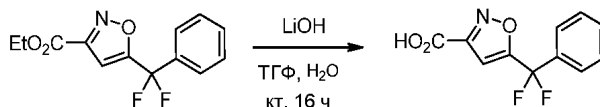
40

Одержання 72

5-(дифтор(феніл)метил)ізоксазол-3-карбонова кислота

ТГФ, H₂O

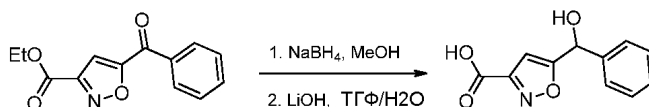
кт, 16 год.



Етил 5-(дифтор(феніл)метил)ізоксазол-3-карбоксилат (207 мг, 0,775 ммоль) розчиняли в 2 мл ТГФ і потім додавали моногідрат гідроксиду літію (48,8 мг, 1,162 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання по краплях розчину 4н НСІ/діоксан. Потім суміш фільтрували, і фільтрат концентрували до масла жовтого кольору (185 мг, 100 %-вий вихід). MS (m/z): 240 (M+H⁺).

Одержання 73

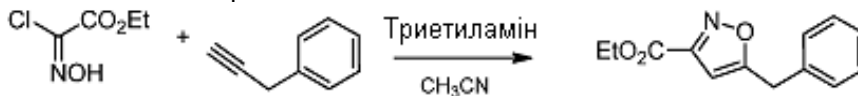
5-(гідрокси(феніл)метил)ізоксазол-3-карбонова кислота



Етил 5-бензоїлізоксазол-3-карбоксилат (400 мг, 1,631 ммоль) розчиняли в 5 мл МЕОН і потім додавали NaBH₄ (93 мг, 2,447 ммоль) при температурі 0 °С. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш концентрували і потім розподіляли між насич. NaHCO₃ (водн.) і DCM. Органічний шар концентрували і розчиняли в 1 мл ТГФ. До цього розчину в ТГФ додавали водний розчин LiOH (1,2 мл, 50 мг/мл розчин). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 год. У суміш додавали розчин НСІ (0,8 мл, 4н у діоксані). Органічний шар відділяли і концентрували до масла жовтого кольору (190 мг, 53 %-вий вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ м.д. 7,26-7,54 (м, 6H), 6,50 (с, 2H), 5,91 (с, 1H); MS (m/z): 220 (M+H⁺).

Одержання 74

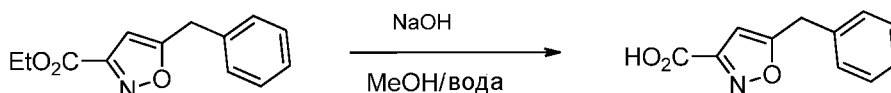
Етил 5-бензилізоксазол-3-карбоксилат



Розчин етил 2-хлор-2-(гідроксііміно)ацетату (39,1 г, 258 ммоль) підливали до розчину проп-2-ін-1-ілбензолу (10 г, 86 ммоль) і триетиламіну (29,4 мл, 430 ммоль) у CH₃CN (300 мл). Після стояння протягом ночі при температурі 80 °С розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт розчиняли в EtOAc (200 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу відділяли і сушили над сульфатом натрію і упарювали у вакуумі із одержанням етил 5-бензилізоксазол-3-карбоксилата (6 г, 25,9 ммоль, 30 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. MS (m/z): 232 (M+H⁺).

Одержання 75

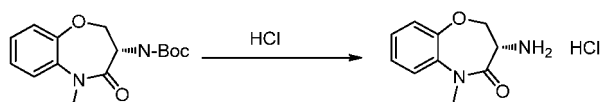
5-Бензилізоксазол-3-карбонової кислоти



Розчин етил 5-бензилізоксазол-3-карбоксилату (6 г, 25,9 ммоль) підливали до розчину гідроксиду натрію (2,1 мл, 78 ммоль) у метанолі (100 мл) і воді (10 мл). Після стояння протягом 2 год. при температурі 20 °С розчинник видаляли у вакуумі. Залишок підкислювали розбавленою НСІ (20 мл) і потім екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічну фазу промивали водою (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл) і сушили над сульфатом натрію. Упарювання у вакуумі давало 5-бензилізоксазол-3-карбонову кислоту (3,2 г, 15,31 ммоль, 59,0 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ м.д. 14,0 (ушир.с, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 6,6 (с, 1H), 4,2 (с, 2H); MS (m/z): 204 (M+H⁺).

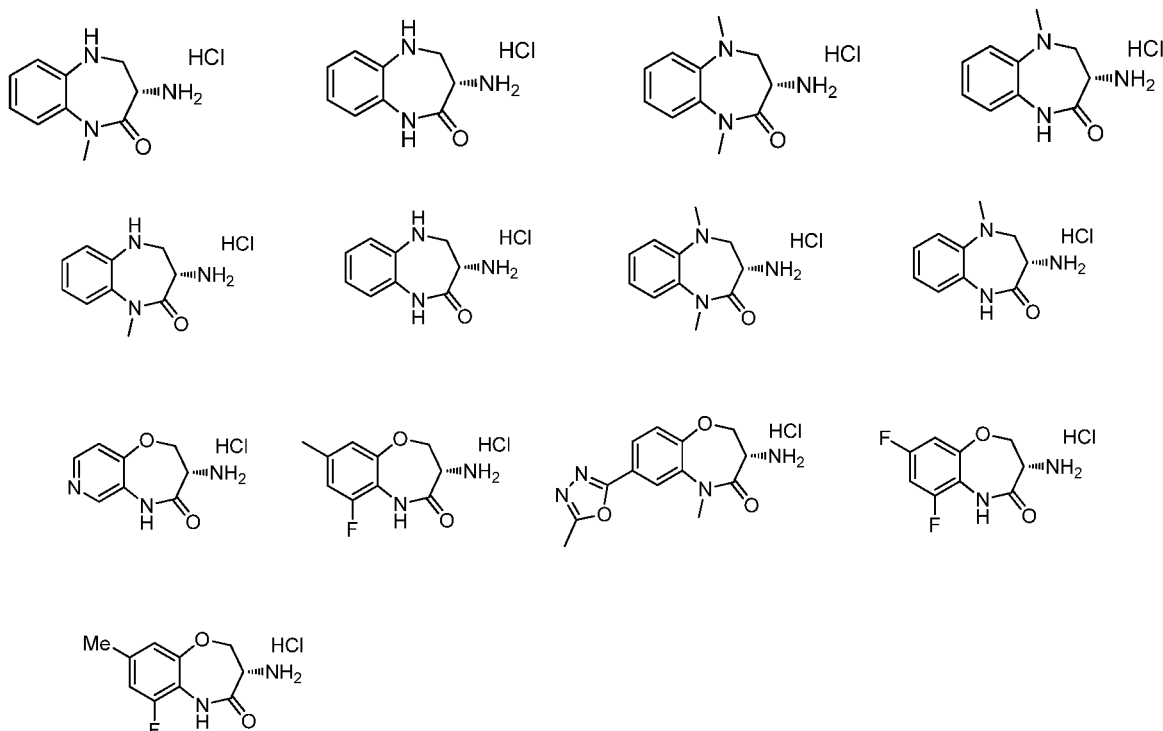
Одержання 76

(S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он гідрохлорид



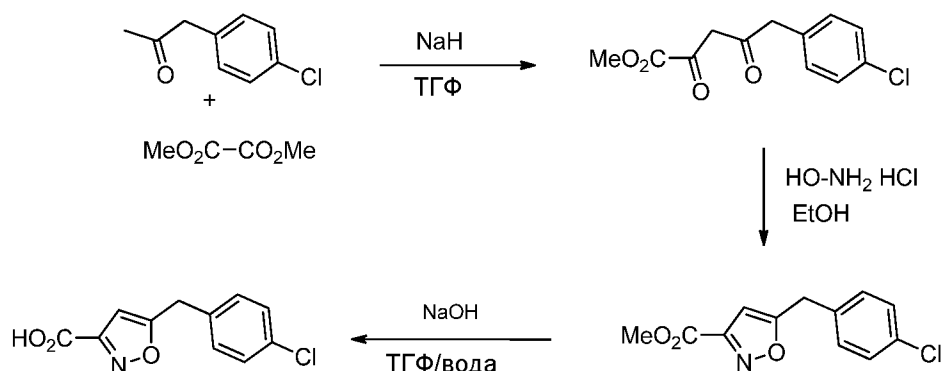
До розчину (S)-трет-бутил (5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (28 г, 96 ммоль) у DCM (300 мл) додавали 4М НСl (71,8 мл, 287 ммоль), і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники упарювали насухо із одержанням сирової сполуки, яку розтирали в діетиловому ефірі (200 мл), фільтрували і сушили у вакуумі із одержанням гідро хлориду (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (22,2 г, 97 ммоль, 101 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (m/z): 193,20 (M+H⁺).

Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



Одержання 77

5-(4-Хлорбензил)ізоксазол-3-карбонова кислота



До розчину 1-(4-хлорфеніл)пропан-2-ону (10 г, 59,3 ммоль) у ТГФ (150 мл) на крижаній бані по частинах додавали NaH (1,423 г, 59,3 ммоль) протягом 30 хв. При кімнатній температурі протягом 1 години додавали диметил оксалат (7,0 г, 59,3 ммоль), і суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в EtOAc, який промивали водою. Водну фазу відділяли і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням метил 5-(4-хлорфеніл)-2,4-

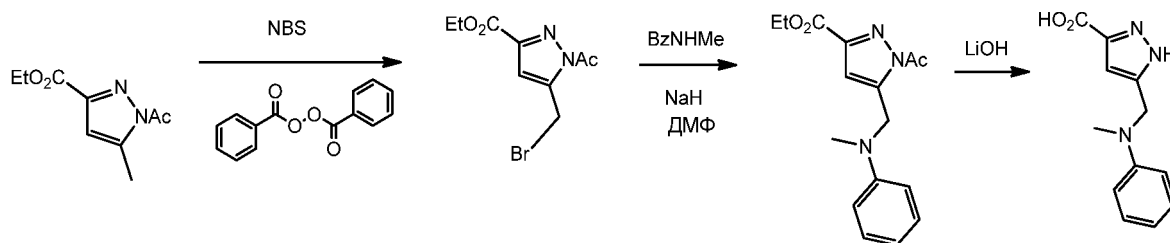
діоксопентаноату (15 г, 50,1 ммоль, 84 %-вий вихід) у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (m/z): 255/257 (M+H⁺).

До розчину метил 5-(4-хлорфеніл)-2,4-діоксопентаноату (5 г, 19,63 ммоль) в етанолі (80 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,364 г, 19,63 ммоль) і потім під контролем суміш перемішували при 78 °C протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в EtOAc, який промивали водою. Водну фазу відділяли і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням метил 5-(4-хлорбензил)ізоксазол-3-карбоксилату (4,7 г, 16,81 ммоль, 86 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (m/z): 252/254 (M+H⁺).

До розчину метил 5-(4-хлорбензил) ізоксазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,397 ммоль) у ТГФ (5 мл) на крижаній бані додавали розчин NaOH (15,89 мг, 0,397 ммоль) у воді (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли у воді. Водний розчин підкислювали шляхом додавання 1н HCl до значення pH=2-3. Тверду речовину, що утворилася, яка випала в осад, збирали шляхом фільтрування і сушили у вакуумі з одержанням чистої 5-(4-хлорбензил)ізоксазол-3-карбонової кислоти (90 мг, 0,360 ммоль, 91 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (m/z): 238/240 (M+H⁺).

Одержання 78

5-((метил(феніл)аміно)метил)-1H-піразол-3-карбонова кислота



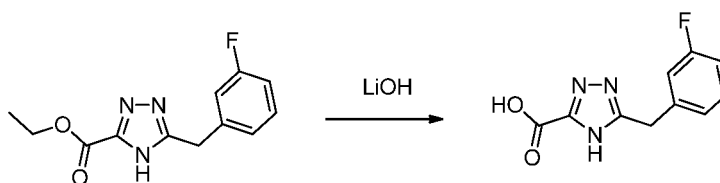
До суміші етил 1-ацетил-5-метил-1H-піразол-3-карбоксилату (2 г, 10,19 ммоль) і NBS (1,996 г, 11,21 ммоль) у CCl₄ (20 мл) при кімнатній температурі додавали пероксидангідрид бензойної кислоти (0,123 г, 0,51 ммоль), потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Дані РХМС показували наявність продукту з невеликою кількістю вихідної речовини, що залишилися. Видаляли весь розчинник, і залишок очищали з допомогою флеш-хроматографії шляхом завантаження твердої речовини (елюючи 0-30 % етилацетату в гексані) з одержанням продукту. Об'єднували фракції і видаляли всі розчинники з одержанням сирого продукту у вигляді етил 1-ацетил-5-(бромметил)-1H-піразол-3-карбоксилату (1,6 г, 5,82 ммоль, 57,1 %-вий вихід) MS (m/z) 232 /234 (M+H⁺, -ацетил).

До розчину N-метиланіліна (42,9 мг, 0,4 ммоль) у ДМФ (2 мл) при 20 °C додавали NaH (21,84 мг, 0,546 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. Потім додавали етил 1-ацетил-5-(бромметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (100 мг, 0,364 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 3 годин. Дані РХМС вказували, що реакція завершувалася. Реакцію гасили краплею води, і розчинники видаляли насухо. Сирий етил 1-ацетил-5-((метил(феніл)аміно)метил)-1H-піразол-3-карбоксилат (100 мг, 91 %) використовували для гідролізу без додаткового очищення. MS (m/z) 260 (M+H⁺ -ацетил).

До розчину етил 1-ацетил-5-((метил(феніл)аміно)метил)-1H-піразол-3-карбоксилату (110 мг, 0,365 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали розчин LiOH (1,825 мл, 3,65 ммоль) у воді (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім нагрівали протягом 50 °C протягом 4 годин, за цей час дані РХМС показували, що гідроліз завершувався. Охолоджували до температури 0 °C і додавали 1н HCl до значення pH=2. Одержану тверду речовину фільтрували і сушили у вакуумі. 5-((метил(феніл)аміно)метил)-1H-піразол-3-карбонову кислоту (80 мг, 95 %) використовували як таку без додаткового очищення. MS (m/z) = 231 (M+H⁺).

Одержання 79

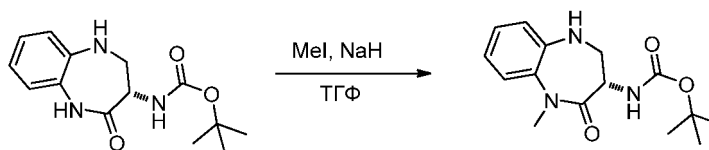
5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти



Свіжоодержані LiOH (11,03 мл, 22,07 ммоль) додавали до перемішаного розчину кімнатної температури етил 5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (1,1 г, 4,41 ммоль) у ТГФ (10 мл) в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, і дані РХМС показували, що реакція завершувалася. Реакційну суміш концентрували і потім розчиняли в 10,0 мл H₂O. Додавали по краплях 2н HCl до значення pH=4. Твердий продукт білого кольору, який випадав в осад із реакційної суміші, фільтрували і промивали холодною H₂O. Тверду речовину сушили у вакуумі протягом ночі з одержанням вказаної в заголовку продукту, 5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (750 мг, 3,39 ммоль, 77 %-вий вихід). MS (m/z) 222 (M+H⁺).

Одержання 80

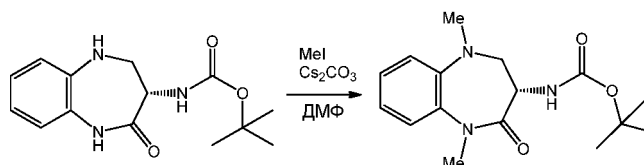
(S)-трет-бутил (1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамат



До суспензії NaH (72,1 мг, 1,803 ммоль) у ТГФ (25 мл), що перемішувався в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 5 хв, додавали по краплях розчин (S)-трет-бутил (2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл) карбамату (500 мг, 1,803 ммоль) у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім протягом 2 хв додавали по краплях йодметан (0,114 мл, 1,821 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 годин. Реакційну суміш гасили водою (40 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 75 мл). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сирого продукту (700 мг). Його очищали за допомогою колонки з силікагелем, використовуючи 25-50 % EtOAc у гексані, з одержанням (S)-трет-бутил (1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамату (340 мг, 1,162 ммоль, 64 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини кремового кольору. MS (m/z) 192,15 ([M-BOC] + H⁺).

Одержання 81

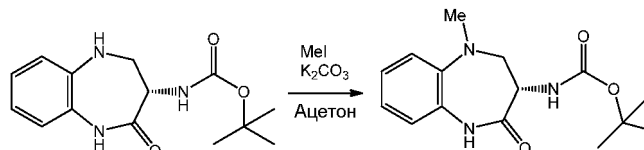
(S)-трет-бутил (1,5-диметил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамат



До розчину (S)-трет-бутил (2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамату (167 мг, 0,602 ммоль) у ДМФ (2 мл) додавали Cs₂CO₃ (785 мг, 2,409 ммоль), потім MeI (0,113 мл, 1,807 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавляли EtOAc і промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою колонки Biotage (від 10 до 60 % EA/гексан) із одержанням (S)-трет-бутил (1,5-диметил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамату (123 мг, 0,403 ммоль, 66,9 %-вий вихід).

Одержання 82

(S)-трет-бутил (1-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамат



До суспензії (S)-трет-бутил (2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)карбамату (500 мг, 1,803 ммоль) і карбонату калію (336 мг, 2,434 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали йодметан (1,240 мл, 19,83 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали 80 °C із

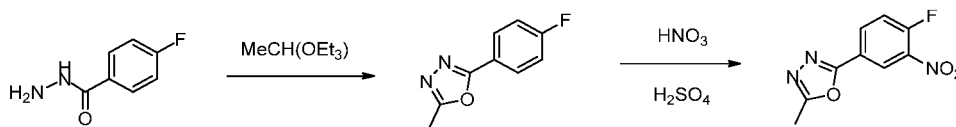
використанням мікрохвильової печі СЕМ протягом 40 хв. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту (600 мг). Сирий продукт очищали з допомогою (100-200 меш) флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші 20-40 % етилацетату в гексані як елюента з одержанням (S)-трет-бутил

5

(1-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл) карбамату (390 мг, 1,298 ммоль, 72,0 %-вий вихід). ТШХ: 30 % EtOAc у гексані; Rf: 0,35. MS (m/z) 290,21 (M+H⁺).

Одержання 83

2-(4-Фтор-3-нітрофеніл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол



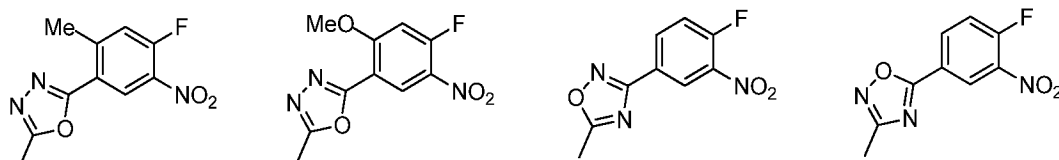
Суспензію 4-фторбензогідразида (18 г, 117 ммоль) в 1,1,1-триетоксіетані (85 мл, 467 ммоль) нагрівали при 150 °С. Після нагрівання із зворотним холодильником протягом 24 годин при температурі 150 °С реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого випадав твердий продукт. Після продування азотом протягом 2-3 хвилин осад твердої речовини обробляли сумішшю 1-2 % етилового ефіру в гексані. Після відбору і промивання гексаном із подальшим сушінням у вакуумі при температурі 50 °С одержували 2-(4-фторфеніл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол (17,80 г, 99 ммоль, 85 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору: MS (m/z) 179,0 (M+H⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,97-8,10 (м, 2H), 7,38-7,51 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).

15

До суспензії (частковий розчин, близький за кольором до темно-червоного) 2-(4-фторфеніл)-5-метил-1,3,4-оксадіазола (2 г, 11,23 ммоль) у концентрованій (димлячій) H₂SO₄ (8 мл) при температурі 0 °С додавали азотну кислоту (1,394 мл, 28,1 ммоль) (колір розчину змінювався до оранжево-жовтого). Через 30 хв при температурі 0 °С реакційний розчин виливали в холодну воду (близько 300 мл). Осад твердої речовини збирали шляхом фільтрування і промивали водою. Тверду речовину світло-коричневого кольору сушили у вакуумній печі при 50 °С протягом ночі з одержанням 2-(4-фтор-3-нітрофеніл)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу (2,28 г, 10,22 ммоль, 91 %-вий вихід); MS (m/z) 224,0 (M+H⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,61 (дд, J=7,1, 2,3 Гц, 1H), 8,38 (ддд, J=8,8, 4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=11,1, 8,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).

25

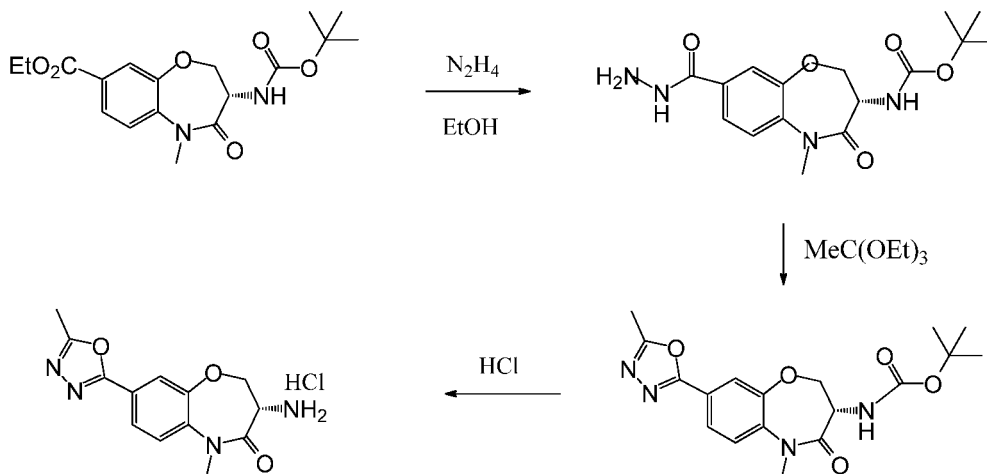
Наступні проміжні сполуки, що використовуються для одержання вказаних у заголовку сполук за прикладами, синтезували способами, аналогічними описаним вище.



30

Одержання 84

(S)-3-аміно-5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он, біс гідрохлорид·хлорид



35

Суміш (S)-етил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-8-карбоксилату (0,45 г, 1,235 ммоль) і безводного гідазину

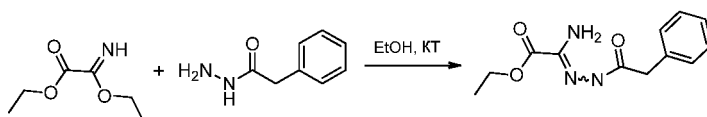
(0,465 мл, 14,82 ммоль) в ЕТОН (5,0 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, потім одержаний залишок суспендували в етиловому ефірі, фільтрували і промивали етиловим ефіром, що містить 5 % етанолу, з одержанням (S)-трет-бутил (8-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл) карбамату (253,0 мг, 58,5 %); MS (m/z): 351,3 (M+H⁺).

Суспензію (S)-трет-бутил (8-(гідразинкарбоніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (253,0 мг, 0,722 ммоль) в 1,1,1-триетоксіетані (2896 мкл, 15,89 ммоль) нагрівали при 150 °С в атмосфері азоту. Через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Після охолодження твердий продукт, що випав в осад, збирали шляхом фільтрування, потім промивали невеликою кількістю етилового ефіру з одержанням (S)-трет-бутил (5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (165,0 мг, вихід 61 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,89 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 7,25 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,42 (ушир.с, 3H), 3,33 (ушир.с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,35 (с, 9H); MS (m/z): 375,3 (M+H⁺).

До розчину (S)-трет-бутил (5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (165,0 мг, 0,441 ммоль) у DCM (3,0 мл) додавали розчин 4M HCl в 1,4-діоксані (1,653 мл, 6,61 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. З реакційної суміші випадав в осад твердий продукт, і його збирали шляхом фільтрування, потім промивали етиловим ефіром із одержанням (S)-3-аміно-5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону, біс гідрохлорид·хлорид солі (150,0 мг, 89 %). MS (m/z): 275,1 (M+H⁺).

Одержання 85

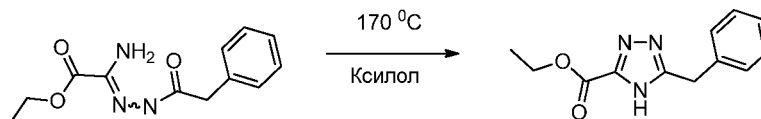
Етил 2-аміно-2-(2-(2-фенілацетил)гідразоно)ацетат



До розчину 2-фенілацетогідразину (20 г, 133 ммоль) в етанолі (75 мл) і діетиловому ефірі (250 мл) додавали етил 2-етокси-2-іміноацетат (20 г, 138 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Через 10 хвилин починав утворюватися осад. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням етил 2-аміно-2-(2-(2-фенілацетил)гідразоно)ацетату (27,85 г, вихід 82 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без додаткового очищення. MS (m/z) 250 (M+H⁺).

Одержання 86

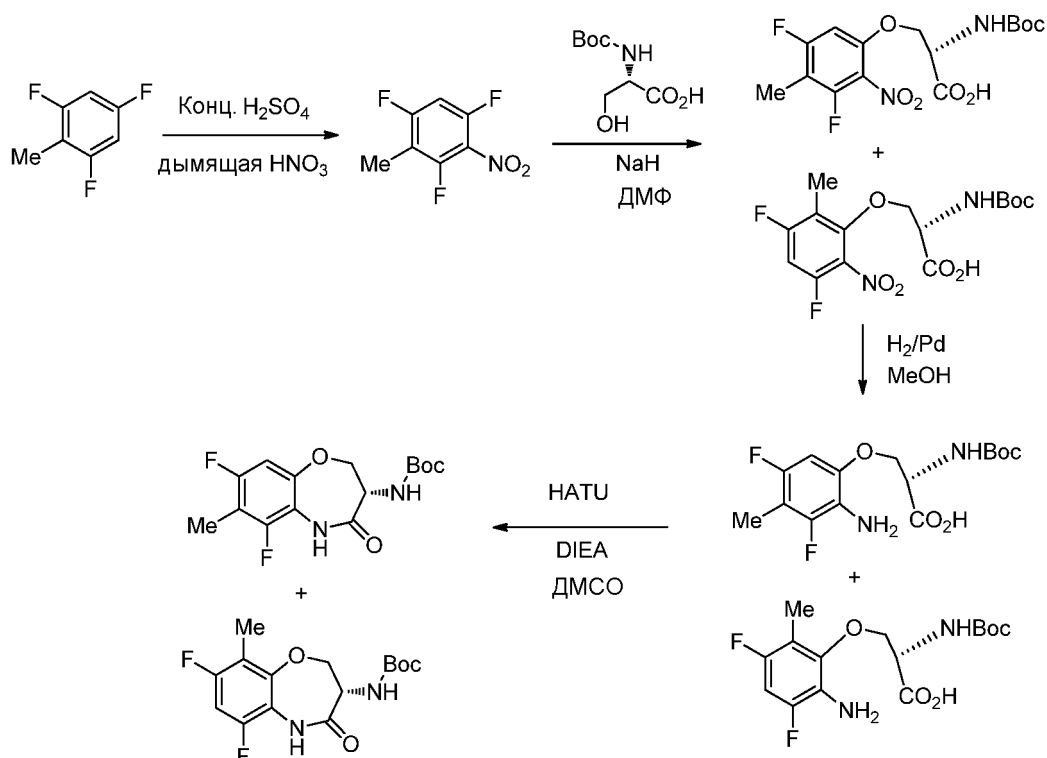
Етил 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



Етил 2-аміно-2-(2-(2-фенілацетил)гідразоно)ацетат (27,85 г, 109 ммоль) суспендували в ксилолі (300 мл) і нагрівали при 170 °С протягом 24 годин з насадкою Діна-Старка. Спочатку утворювалася дуже густа суміш, яка ставала блідо-жовтого кольору і гомогенізувалася по мірі протікання реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і в осад випадав твердий продукт. Додавали діетиловий ефір, і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин на бані крига/вода. Тверду речовину фільтрували, промивали сумішшю діетиловий ефір і гексан і сушили з одержанням етил 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (24,67 г, 95 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без додаткового очищення. MS (m/z) 232 (M+H⁺).

Одержання 87

(S)-трет-бутил (6,8-дифтор-7-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат димляча HNO₃



До розчину 1,3,5-трифтор-2-метилбензолу (6,0 г, 41,1 ммоль) у сірчаній кислоті (46,0 мл, 862 ммоль), що перемішували при температурі -10°C протягом 10 хв додавали по краплях суміш азотної кислоти (1,835 мл, 41,1 ммоль) і сірчаної кислоти (15,32 мл, 287 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від -10 до 15°C протягом 1,5 годин, у процесі чого згідно даним ТШХ відбувалося зникнення первинного продукту. Реакційну суміш виливали у воду з льодом (500 мл), екстрагували DCM (250 мл), і органічний шар промивали водою (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням 1,3,5-трифтор-2-метил-4-нітробензолу (6,9 г, 31,3 ммоль, 76 %-вий вихід) у вигляді рідини жовтого кольору. ТШХ: 20 % EtOAc у гексані; Rf: 0,65. GCMS (m/z) 191 (M^+).

До розчину 1,3,5-трифтор-2-метил-4-нітробензолу (6,9 г, 36,1 ммоль) і NaH (2,89 г, 72,2 ммоль) у ДМФ (70 мл), що перемішували в атмосфері азоту, при температурі 0°C протягом 5 хв додавали по краплях розчин (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-гідроксипропіонової кислоти (7,41 г, 36,1 ммоль) у ДМФ (70 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 - 25°C протягом 3 годин, у процесі чого згідно даним ТШХ відбувалося зникнення первинного продукту. Потім додавали 0,5М HCl (250 мл), і водний фазу екстрагували EtOAc (500 мл). Органічний шар промивали водою (100 мл \times 2), потім насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням сирих (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3,5-дифтор-2-метил-6-нітрофенокси)пропіонової кислоти і (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3,5-дифтор-4-метил-2-нітрофенокси)пропіонової кислоти (суміш 1:1) (12 г, 32 ммоль, 89 %-вий вихід) у вигляді смоли жовтого кольору. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії. ТШХ: 10 % MeOH у DCM; Rf: 0,3. MS (m/z) 375 ($\text{M}-\text{H}^+$).

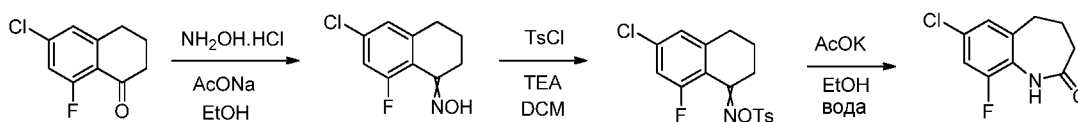
До розчину сполуки (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3,5-дифтор-2-метил-6-нітрофенокси)пропіонової кислоти і (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3,5-дифтор-4-метил-2-нітрофенокси)пропіонової кислоти (1:1) (12 г, 32 ммоль) у метанолі (250 мл), що перемішували в атмосфері азоту, при кімнатній температурі протягом 5 хв частинами додавали палладій на вугіллі (2,55 г, 2,392 ммоль). Вміст перемішували в атмосфері водню під тиском 4,29 атм (60 пси) при температурі 25°C протягом 3 годин, у процесі чого згідно даним ТШХ відбувалося зникнення первинного продукту. Реакційну суміш фільтрували через шар із целіту, промивали надлишком метанолу (300 мл) і концентрували з одержанням сирієї сполуки (S)-3-(2-аміно-3,5-дифтор-4-метилфенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти і (S)-3-(2-аміно-3,5-дифтор-6-метилфенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (суміш 1:1) (9 г, 92 %-вий вихід). ТШХ: 10 % MeOH у DCM; Rf: 0,4. Цю сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину сполуки (S)-3-(2-аміно-3,5-дифтор-4-метилфенокси)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти і (S)-3-(2-аміно-3,5-дифтор-6-метилфенокси)-2-

((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіонової кислоти (1:1) (9 г, 26,0 ммоль) і DIEA (6,81 мл, 39,0 ммоль) у ДМСО (90 мл), що перемішували в атмосфері азоту, при 20 °С протягом 5 хв частинами додавали НАТУ (9,88 г, 26,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 20 годин, у процесі чого згідно даним ТШХ відбувалося зникнення первинного продукту. Реакційну суміш гасили водою (500 мл), екстрагували EtOAc (300 мл), і органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням сирого продукту. Його очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням регіоізомерної суміші (S)-трет-бутил (6,8-дифтор-7-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату і (S)-трет-бутил (6,8-дифтор-9-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (1,98 г, 23 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. Бажаний регіоізомер виділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка: Chiralpak-IC (250*30*5,0 мк), рухома фаза: н-гексан:ІРА (80:20), швидкість потоку: 30 мл/хв) регіоізомерної суміші (2,57 г, 7,8 ммоль) із одержанням (S)-трет-бутил (6,8-дифтор-7-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (710 мг, 27 %-ний вихід) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,8 (с, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 4,35 (м, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,35 (с, 9H). MS (m/z) 329 (M+H⁺).

Одержання 88

7-Хлор-9-фтор-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-он



До розчину 6-хлор-8-фтор-3,4-дигідронафтален-1(2H)-ону (3,2 г, 16,11 ммоль) в етанолі (32 мл) і воді (16 мл), що перемішували в атмосфері повітря при кімнатній температурі, одночасно додавали ацетат натрію (2,64 г, 32,2 ммоль) і гідроксиламін гідрохлорид (2,239 г, 32,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакцію відстежували за допомогою ТШХ із використанням 20 %-вого етилацетату в гексані як рухомої фази (елювання двічі). Після закінчення реакції реакційну суміш упарювали насухо і додавали 25 мл води. Суспензію перемішували протягом 5 хв і фільтрували, промивали водою (10 мл), гексаном (10 мл) і сушили у вакуумі з одержанням 6-хлор-8-фтор-3,4-дигідронафтален-1(2H)-он оксима (3,35 г, 15,68 ммоль, 97 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору, як суміш 1:1 син і анти стереоізомерів. MS (m/z) 214/216 (M+H⁺).

До розчину 6-хлор-8-фтор-3,4-дигідронафтален-1(2H)-он оксима (3,2 г, 14,98 ммоль) і ТЕА (6,26 мл, 44,9 ммоль) у DCM (90 мл), що перемішували в атмосфері азоту, при 5 °С частинами додавали тозилхлорид (8,57 г, 44,9 ммоль) протягом 5 хв. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після завершення реакції (відстежування за допомогою ТШХ, 20 % етилацетат у гексані) реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували DCM (2 × 90 мл). Органічний шар відділяли і промивали водою (2 × 50 мл), і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий продукт додавали на колонку з силікагелем і елювали сумішшю гексан/EtOAc. Зібрані фракції продукту: при елюванні 5-6 % EtOAc концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-хлор-8-фтор-3,4-дигідронафтален-1(2H)-он О-тозил оксима (3,0 г, 6,61 ммоль, 44,1 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору як невизначена суміш 4:1 син і анти стереоізомерів. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,95 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,0 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,8 (м, 2H); MS (m/z) 368/370 (M+H⁺).

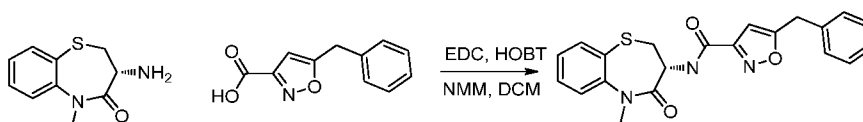
До розчину 6-хлор-8-фтор-3,4-дигідронафтален-1(2H)-он О-тозил оксима (3 г, 8,16 ммоль) в етанолі (150 мл) і воді (80 мл) додавали ацетат калію (17,61 г, 179 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Після завершення реакції (відстежування реакції за допомогою ТШХ 30 % етилацетат у гексані) реакційну суміш випарювали при зниженому тиску для видалення етанолу, водний шар, що залишився, додатково розбавляли водою (5 мл) і охолоджували протягом 30 хв при 5 °С. Твердий осад, що утворився, фільтрували, промивали холодною водою, гексаном і сушили у вакуумі з одержанням 7-хлор-9-фтор-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (1 г, 4,16 ммоль, 51,0 %-вий вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,43 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,15 (м, 4H); MS (m/z) 213/215 (M+H⁺).

Приклад 1

Спосіб А

(R)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-

карбоксамід

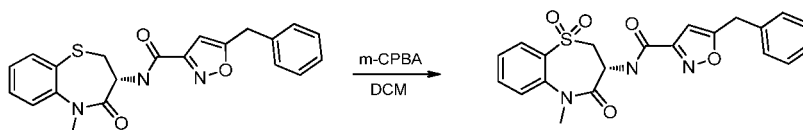


До розчину 5-бензилізоксазол-3-карбонової кислоти (208 мг, 0,919 ммоль) у DCM (30 мл) додавали гідрохлорид N1-((етиламіно)метилєн)-N3,N3-димєтилпропан-1,3-діаміну (129 мг, 0,674 ммоль) і 1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-1-ол гідрат (103 мг, 0,674 ммоль), потім 4-метилморфолін (0,202 мл, 1,839 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв, потім додавали гідрохлорид (R)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]тіазепін-4(5H)-ону (150 мг, 0,613 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 5 годин. Дані РХМС показували утворення продукту, і реакція завершувалася. Повністю видаляли DCM і додавали 200 мл EtOAc, і суміш промивали водою, 0,1н водним HCl, водним NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Очищення ISCO (єлюючи 0-50 % EtOAc у гексані) давало вказану в заголовку сполуку як (R)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід. Залишок розтирали в ефірі і гексані. Одержану тверду речовину фільтрували і промивали гексаном і збирали (200 мг, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,44-7,19 (м, 6H), 6,52 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,52 (дд, J=6,8, 11,4 Гц, 1H), 3,71-3,44 (м, 1H), 3,30 (с, 3H). MS (m/z) 394 (M+H⁺).

Приклад 2

Спосіб В

(R)-5-бензил-N-(5-метил-1,1-діоксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід

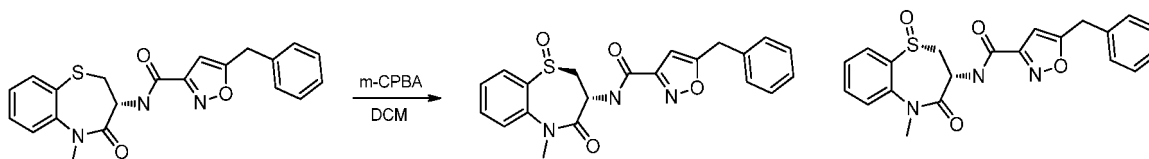


До розчину (R)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (69 мг, 0,175 ммоль) у DCM (15 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (101 мг, 0,438 ммоль) при температурі 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі 0 °C і нагрівали до кімнатної температури, потім перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили холодним 1н водним розчином NaOH. Після екстракції DCM об'єднаний органічний розчин промивали 2,5 %-ним водним розчином Na₂S₂O₃ і насиченим сольовим розчином. Після висушування над MgSO₄, фільтрування і концентрації залишок піддавали обробці за допомогою колонкової хроматографії (ISCO 40 г, єлюент: 5 %-50 % EtOAc/Гекс) із одержанням (R)-5-бензил-N-(5-метил-1,1-діоксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (60 мг, 0,141 ммоль, 80 %-вий вихід) у вигляді смоли. Розтирання в DCM і гексані давало тверду речовину білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06-7,90 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,19 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,72 (дт, J=7,5, 11,2 Гц, 1H), 4,22(с, 2H), 4,14-3,95 (м, 2H), 3,29 (с, 3H). MS (m/z) 426 (M+H⁺).

Приклад 3 і 4

Спосіб С

5-бензил-N-((1S, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід і 5-бензил-N-((1R, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід



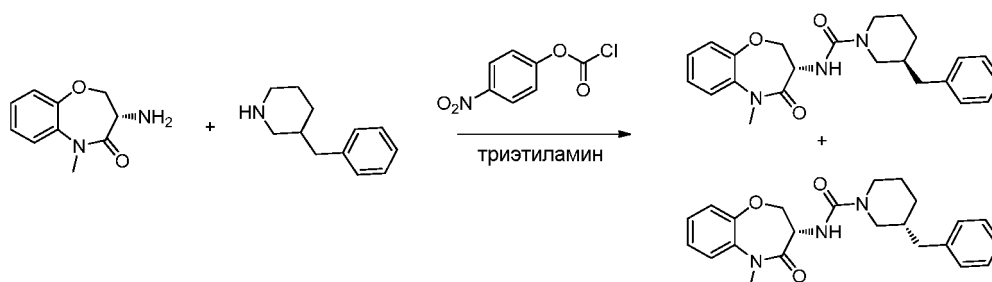
До розчину (R)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (75 мг, 0,191 ммоль) у DCM (15 мл) при температурі 0 °C додавали

3-хлорпероксибензойну кислоту (54,8 мг, 0,238 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі 0 °C і нагрівали до кімнатної температури, потім перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили холодними 1н водним розчином NaOH. Після екстракції DCM об'єднаний органічний розчин промивали 2,5 %-вим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і насиченим сольовим розчином. Після висушування над MgSO_4 , фільтрування і концентрації залишок піддавали обробці за допомогою колонкової хроматографії (ISCO 40 г, елюент: від 0 % до 40 %, потім до 60 % EtOAc/Hex) із одержанням 2 ізомерів як 5-бензил-N-((1R, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (64 мг, 0,156 ммоль, 82 %-вий вихід)) і 5-бензил-N-((1S, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (14 мг, 0,034 ммоль, 17,94 % вихід). 5-бензил-N-((1S, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід. MS (m/z) 410 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,06 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,88-7,75 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,42-7,20 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,73 (дт, $J=7,6$, 11,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,83 (дд, $J=7,5$, 14,5 Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=11,1$, 14,4 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H). 5-бензил-N-((1R, 3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід. MS (m/z) 410 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 8,89-9,19 (м, 1H), 7,56-7,86 (м, 4H), 7,22-7,48 (м, 5H), 6,51 (с, 1H), 4,45-4,65 (м, 2H), 4,13-4,35 (м, 3H), 3,30 (с, 3H).

Приклад 5

Спосіб D

3-Бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл) піперидин-1-карбоксамід
триетиламін



До суспензії гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (100 мг, 0,437 ммоль) і Et_3N (0,152 мл, 1,093 ммоль) у ТГФ (4 мл) при температурі 0 °C додавали 4-нітрофеніл карбонохлоридат (97 мг, 0,481 ммоль). Через 45 хв додавали 3-бензилпіперидин (0,085 мл, 0,481 ммоль) і Et_3N (0,091 мл, 0,656 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури. Після витримування 2 години при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували, потім розбавляли MeOH-ДМСО (2 мл, 1:1). Після фільтрування через шприцевий фільтр Acrodisc CR 25 мм із мембраною 0,2 мкм PTFE розчин очищали за допомогою ВЕРХ (Waters, колонка: Waters Sunfire 30×150 мм, елюент: ацетонітріл:вода ТФО 50-100 %, швидкість потоку: 50 мл/хв) із одержанням 3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піперидин-1-карбоксаміду (52,2 мг, 0,123 ммоль, 28,2 % вихід, неоптимізований) у вигляді суміші діастереомерів. MS (m/z) 393,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Після розділення з використанням хіральної колонки (Chiralpak IA-H, елюент: Спів-розчинник: IPA % спів-розчинника: 30 % Isocratic, швидкість потоку = 4 мл/хв), два діастереізомери були одержані без вказування абсолютної стереохімії на С-3 піперидину. Ізомер А (9,9 мг): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,14-7,36 (м, 9H), 5,50 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,86 (дт, $J=11,1$, 6,8 Гц, 1H), 4,63 (дд, $J=9,7$, 7,5 Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=11,2$, 9,7 Гц, 1H), 3,87 (дт, $J=13,1$, 1,6 Гц, 1H), 3,72-3,81 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,88 (ддд, $J=12,9$, 11,4, 3,2 Гц, 1H), 2,52-2,69 (м, 2H), 2,45 (дд, $J=13,6$, 8,1 Гц, 1H), 1,65-1,81 (м, 3H), 1,36-1,46 (м, 1H), 1,06-1,18 (м, 1H). MS (m/z) 393,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Ізомер В (13,9 мг): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,09-7,73 (м, 9H), 5,51 (ушир.с, 1H), 4,79-4,92 (м, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 4,10-4,20 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,77-2,93 (м, 1H), 2,40-2,67 (м, 3H), 1,63-1,81 (м, 3H), 1,38-1,49 (м, 1H), 1,06-1,20 (м, 1H). MS (m/z) 393,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 6

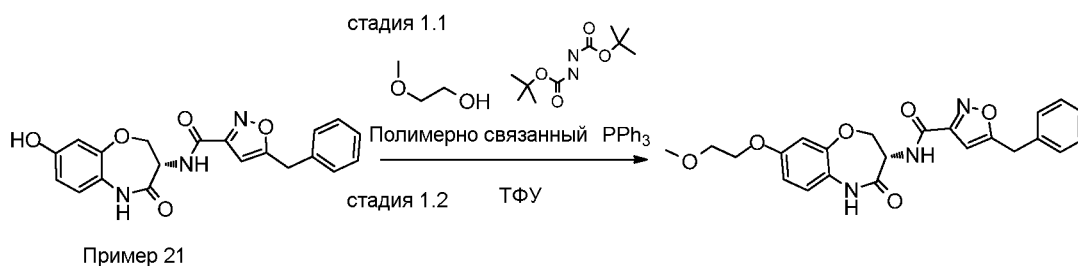
Спосіб E

стадія 1.1

3-Бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл) піперидин-1-карбоксамід

Приклад 21

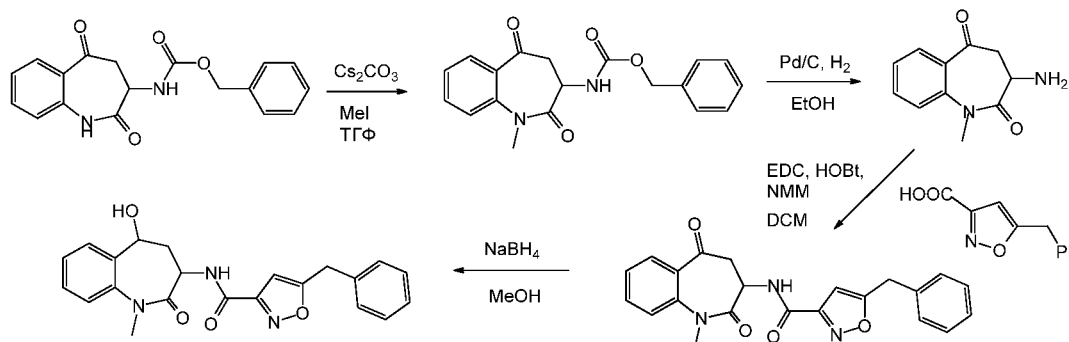
полімерно зв'язаний PPh_3
стадія 1.2 ТФУ



Полімерно зв'язаний PPh_3 (завантаження 1,6 ммоль/г, 2,5 екв. 268 мг) (S)-5-бензил-N-(8-гідрокси-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід (65 мг, 0,171 ммоль) і 2-метоксиетанол (0,027 мл, 0,343 ммоль) об'єднували у ТГФ (3 мл). Далі додавали ди-трет-бутилазодикарбоксилат (79 мг, 0,343 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додавали ТФО (0,066 мл, 0,857 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали сумішшю 10 % MeOH/DCM і концентрували. Сирий продукт розподіляли між DCM і насич. NaHCO_3 , і шари розділяли. Органічні продукти концентрували і очищали за допомогою флеш-хроматографії, Biotage (колонка з силікагелем 4 г; 0,5-3 % MeOH/DCM (плюс NH_4OH), 15 хв), із одержанням 37 мг піни білого кольору з 48 %-вим виходом. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70-6,79 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,80 (дт, $J=10,8$, 7,4 Гц, 1H), 4,50 (т, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,41 (дд, $J=10,5$, 6,7 Гц, 1H), 4,23 (з, 2H), 4,01-4,13 (м, 2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 3,30 (с, 3H); MS (m/z) 438,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 7

5-Бензил-N-(1-гідрокси-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід



Бензил (2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамат (400 мг, 1,233 ммоль) розчиняли в 10 мл ТГФ, і потім додавали Cs_2CO_3 (1,0 г, 3,08 ммоль), потім метилйодид (0,116 мл, 1,850 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш потім фільтрували. Фільтрат концентрували і потім очищали за допомогою Isco Combiflash (15 %-80 % $\text{EtOAc}/\text{гексан}$; 40 г Isco Колонка RediSep). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням бензил (1-метил-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату у вигляді масла жовтого кольору (290 мг, 70 %-вий вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 7,53-7,72 (м, 2H), 7,26-7,44 (м, 6H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,02-5,18 (м, 2H), 4,95 (ддд, $J=12,6$, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,33 (дд, 1H), 2,94 (дд, $J=19,3$, 12,8 Гц, 1H); MS (m/z): 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Бензил (1-метил-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) карбамат (290 мг, 0,857 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл). Додавали паладій на вугіллі (10 мас. % завантаження, 91 мг, 0,857 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 3 год. в атмосфері водню з балону. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували до масла жовтого кольору, яке потім при витримці у високому вакуумі протягом 16 годин ставало твердою речовиною білого кольору з одержанням 3-аміно-1-метил-3,4-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2,5-діону (158 мг, 90 %-вий вихід). ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ м.д. 7,60-7,88 (м, 2H), 7,23-7,59 (м, 2H), 4,50-4,72 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,11-3,38 (м, 1H), 2,08-2,31 (м, 1H); MS (m/z): 205 ($\text{M}+\text{H}^+$).

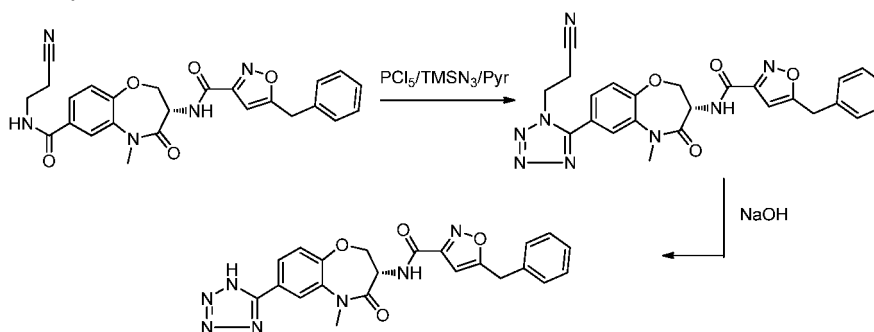
5-Бензилізоксазол-3-карбонову кислоту (29,8 мг, 0,147 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл), і

потім додавали N-гідроксибензотриазол (24,75 мг, 0,162 ммоль) і EDC (31,0 мг, 0,162 ммоль). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім додавали N-метилморфолін (0,057 мл, 0,514 ммоль) і 3-аміно-5-метил-2,3-дигідро-1H-бензо[b]азепін-1,4(5H)діон (30 мг, 0,147 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш потім концентрували і залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (10 %-50 % EtOAc/гексан; 24 г колонка Isco RediSep). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням 5-бензил-N-(5-метил-1,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміда у вигляді прозорого масла, яке перетворювалося на тверду речовину білого кольору при стоянні у високому вакуумі протягом 16 годин (42 мг, 73 %-вий вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 3,00 (дд, J=19,33, 12,76 Гц, 1H) 3,39-3,48 (м, 4H) 4,13 (с, 2H) 5,26 (ддд, J=12,76, 6,44, 3,79 Гц, 1H) 6,35 (с, 1H) 7,19-7,43 (м, 7H) 7,55-7,72 (м, 2H) 7,99 (д, J=6,57 Гц, 1H); MS (m/z): 390 (M+H⁺).

5-Бензил-N-(5-метил-1,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл) ізоксазол-3-карбоксамід (20 мг, 0,051 ммоль) розчиняли в 2 мл MeOH і потім при кімнатній температурі додавали NaBH₄ (2,91 мг, 0,077 ммоль). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш потім концентрували і розподіляли між насич. NaHCO₃ (водн.) і DCM. Органічний шар концентрували, і залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (1 %-10 % MeOH/CH₂Cl₂, 10 % NEt₃ у MeOH; колонка 4 г RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували з одержанням 5-бензил-N-(1-гідрокси-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду у вигляді прозорого масла (14 мг, 70 %-вий вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 2,34 (д, J=4,55 Гц, 1H) 2,44 (ддд, J=12,13, 10,86, 7,58 Гц, 1H) 2,67 (тд, J=11,68, 8,21 Гц, 1H) 3,43 (с, 3H) 4,12 (с, 2H) 4,51 (дт, J=10,48, 7,89 Гц, 1H) 5,06 (т, J=3,66 Гц, 1H) 6,32 (с, 1H) 7,13-7,45 (м, 8H) 7,67 (дд, J=6,69, 2,15 Гц, 1H) 7,81 (д, J=7,07 Гц, 1H); MS (m/z): 392 (M+H⁺).

Приклад 8

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід



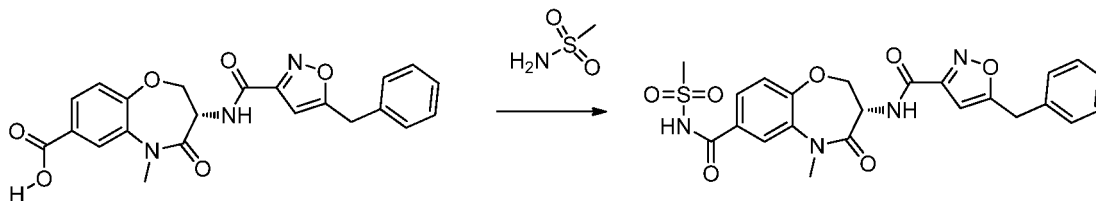
Стадія 1: (S)-5-бензил-N-(7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід. До розчину (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-N-(2-ціаноетил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксаміду (69,0 мг, 0,146 ммоль) і піридину (0,071 мл, 0,874 ммоль) у DCM (2,0 мл) додавали пентахлорид фосфору (45,5 мг, 0,219 ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 3,0 годин, потім додатково додавали 0,25 екв. PCl₅. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали TMSN₃ (0,110 мл, 0,831 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Через 20 год. у реакційну суміш додавали додатково 4,0 екв. TMS-N₃ і 3,0 екв. піридину. Реакційну суміш обережно гасили декількома краплями насиченого водного розчину NaHCO₃, через 5 хв ще надлишок NaHCO₃. Суміш перемішували протягом 15 хв. Органічну фазу відділяли і промивали 10 %-вим водн. розчином лимонної кислоти і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC (EtOAc-Гекс: 50-70 %). MS (m/z) 499,3 (M+H⁺).

Стадія 2: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід. До розчину (S)-5-бензил-N-(7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксаміду (42,0 мг, 0,084 ммоль) у ТГФ (2,0 мл) додавали 2,0 М NaOH (0,051 мл, 0,101 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім гасили холодною 1N HCl і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і далі концентрували у вакуумі. Одержаний твердий продукт використовували без додаткового очищення (36,0 мг, 96 %). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,92 (д, J=8,1

Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,39 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,87-4,96 (м, 1H), 4,67 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,39 (с, 3H). MS (m/z) 446,3 (M+H⁺).

Приклад 9

- 5 (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-N-(метилсульфоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-7-карбоксамід

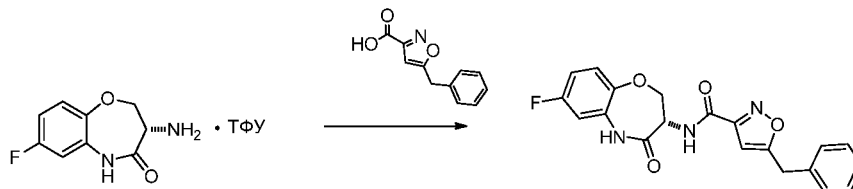


- До суспензії (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-7-карбонової кислоти (60,0 мг, 0,142 ммоль) у DCM (2,0 мл) додавали 1-хлор-N, N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін (22,83 мг, 0,171 ммоль) у вигляді розчину у DCM (0,10 мл) по краплях протягом 1 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і розчин ставав гомогенним. Дану суміш додавали по краплях до суміші метансульфонамиду (54,2 мг, 0,570 ммоль), TEA (0,079 мл, 0,570 ммоль) і DMAP (1,044 мг, 8,54 мкмоль) у 1,0 мл DCM, і перемішування продовжували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали 10 %-вим водним розчином лимонної кислоти, водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і далі концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC [MeOH-DCM: 0-4,0 %] з одержанням бажаного продукту (26,0 мг, 36,6 %). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 8,82 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 6H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=11,7, 10,0 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,32 (ушир.с, 3H), 2,95 (с, 3H). MS (m/z) 499,1 (M+H⁺).

Приклад 10

Спосіб F

- 25 (S)-5-бензил-N-(7-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід

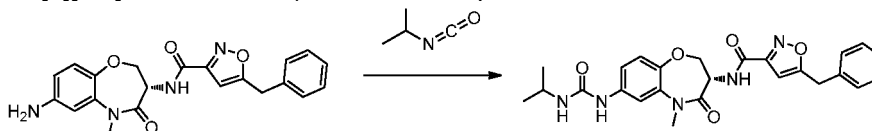


- До розчину 5-бензилізоксазол-3-карбонової кислоти (79 мг, 0,390 ммоль) і DIEA (0,186 мл, 1,064 ммоль) у ДМСО (1 мл) однією порцією додавали HATU (135 мг, 0,355 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хв до суміші додавали по краплях розчин солі трифтороцтової кислоти (S)-3-аміно-7-фтор-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (110,0 мг, 0,355 ммоль) у ДМСО (1 мл). Реакційній суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Аналіз РХМС показував, що все ще залишалася первинна речовина. Додавали додаткову кількість DIEA (0,20 мл) і HATU (0,11 г), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали водою (3×), NH₄Cl і насиченим сольовим розчином. Після висушування розчину над Na₂SO₄ і концентруваннями у вакуумі залишок очищали за допомогою FCC [EtOAc/Hex: 25-60 %] з одержанням бажаного продукту (50 мг, 37 %). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 10,21 (с, 1H), 8,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,17 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 6,92-7,00 (м, 2H), 6,55-6,59 (м, 1H), 4,83 (дт, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 4,38-4,53 (м, 2H), 4,23 (с, 2H). MS (m/z) 382,9(M+H⁺).

Приклад 11

Спосіб G

- (S)-5-бензил-N-(7-(3-ізопропілуреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід

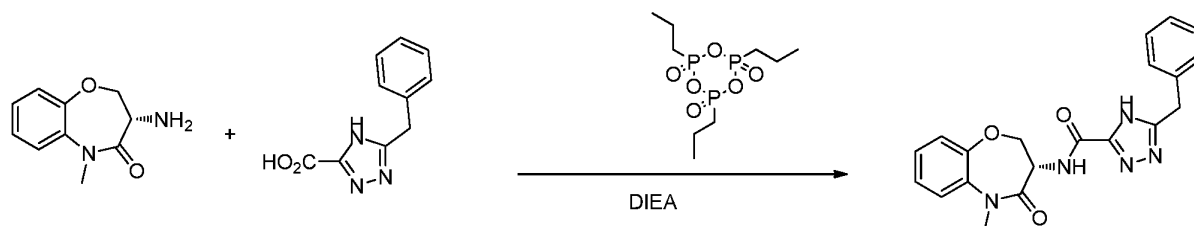


До розчину (S)-N-(7-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксаміду (50,0 мг, 0,112 ммоль) у ДМФ (0,50 мл) при температурі 0 °C додавали 2-ізоціанатопропан (0,023 мл, 0,235 ммоль). Через 2 дні додавали додаткову кількість 2-ізоціанатопропану (0,023 мл, 0,235 ммоль), і реакція продовжувалася. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, потім промивали надлишком насич. розчин NH₄Cl, водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і далі концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою FCC [EtOAc/Hex-45-80 %]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 5H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,05-7,09 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,83 (дт, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,46-4,53 (м, 1H), 4,33 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,71-3,81 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 1,11 (з, 3H), 1,09 (с, 3H). MS (m/z) 478,2 (M+H⁺).

Приклад 12

Спосіб Н

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід



Суміш гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (4,00 г, 16,97 ммоль), гідрохлориду 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (4,97 г, 18,66 ммоль) і DIEA (10,37 мл, 59,4 ммоль) в ізопропанолі (150 мл) інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид (ТЗР) (50 мас. % в EtOAc) (15,15 мл, 25,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім гасили водою і концентрували для видалення ізопропанолу. Сирий продукт, що утворився, розчиняли в EtOAc і промивали 1M HCl, насич. розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Органічні продукти концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії (колонка з силікагелем 220 г; 20-90 % EtOAc/гексан, 15 хв; 90 %, 15 хв) із одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни світло-помаранчевого кольору (5,37 г, 83 %). ¹H ЯМР (MeOH-d₄) δ: 7,40-7,45 (м, 1H), 7,21-7,35 (м, 8H), 5,01 (дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,41 (с, 3H); MS (m/z) 378,3 (M+H⁺).

Альтернативне одержання:

До розчину гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (100 г, 437 ммоль), гідрохлориду 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (110 г, 459 ммоль) у DCM (2,5 л) при 15 °C додавали DIPEA (0,267 л, 1531 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і при температурі 15 °C повільно додавали 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксид ≥50 мас. % в етилацетаті (0,390 л, 656 ммоль). Після перемішування протягом 60 хв при кімнатній температурі дані РХМС показували, що реакція завершилася, після чого її гасили водою, розподіляли між DCM і промивали 0,5N водн. HCl (2 л), насиченим водним розчином NaHCO₃ (2 л), насиченим сольовим розчином (2 л) і водою (2 л). Органічну фазу відділяли і додавали активоване вугілля (100 г) і сульфат натрію (200 г). Темний розчин струшували протягом 1 години, потім фільтрували. Фільтрат потім концентрували при зниженому тиску із одержанням продукту у вигляді піни рудувато-коричневого кольору (120 г). Продукт сушили у високому вакуумі при температурі 50 °C протягом 16 год. Дані ¹H ЯМР показували наявність 4-5 мас. % етилацетату. Зразок розчиняли в EtOH (650 мл) і перемішували протягом 30 хв, після чого розчинник видаляли з використанням роторного випарника (водяна баня T=45 °C). Продукт сушили у високому вакуумі протягом 16 год. при кімнатній температурі (118 г, 72 %-вий вихід). Продукт потім сушили у високому вакуумі протягом 50 °C протягом 5 годин. Дані ¹H ЯМР показували присутність <1 % EtOH і відсутність етилацетату. ¹H ЯМР (400 Мгц, DMCO-d₆) δ м.д. 4,12 (с, 2H), 4,31-4,51 (м, 1H), 4,60 (т, J=10,36 Гц, 1H), 4,83 (дт, J=11,31, 7,86 Гц, 1H), 7,12-7,42 (м, 8H), 7,42-7,65 (м, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 14,41 (ушир.с, 1H). MS (m/z) 378 (M+H⁺).

Кристалізація:

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-

триазол-3-карбоксамід (100 мг) розчиняли у 0,9 мл толуолу і 0,1 мл метилциклогексану при 60 °С, потім енергійно перемішували при кімнатній температурі (20 °С) протягом 4 днів. Через 4 дні виділяли тверду речовину не зовсім білого кольору (76 мг, 76 %-вий вихід). Порошкова рентгенівська дифрактограма (PXRD) вказаного продукту представлена на Фіг. 7, і відповідні

5

дифракційні дані представлені в таблиці 1. Аналіз методом порошкової рентгенівської дифракції проводили з використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro, забезпеченого рентгенівською трубкою з мідним анодом, програмованими щілинами і детектором X'Celerator із нікелевим фільтром. Напруга генератора і струм були встановлені на 45 кВ і 40 мА, відповідно, щоб генерувати порошкову

10

дифракцію з використанням $\text{K}\alpha$ -випромінення мідь у діапазоні від 2-40°2 θ . Випробувальний зразок злегка розтирали в агатовій ступці товкачем і тонкий порошок, що утворився, поміщали на кремнієву пластинку з нульовим фоном.

Таблиця 1

Кут дифракції (°2 θ)
5,70
8,46
11,46
16,36
17,10
19,82
21,63
22,03
23,11
23,75
24,35
24,94

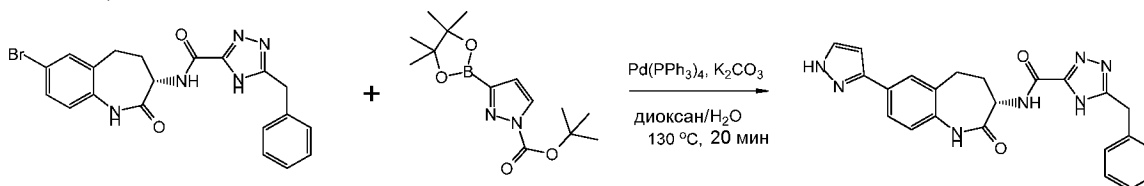
15

Приклад 13

Спосіб I

(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-піразол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
діоксан/ H_2O
130 °С, 20 хв

20



(S)-5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (60 мг, 0,136 ммоль), трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (40,1 мг, 0,136 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29,8 мг, 0,026 ммоль) і K_2CO_3 (107 мг, 0,775 ммоль) змішували в 1,4-діоксані (2 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш поміщали в Emrys Optimizer (150 Вт, нормальне поглинання) і піддавали мікрохвильовому опроміненню при температурі 130 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Waters Sunfire 30 × 150 мм, 26-60 % $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ТФО), 50 мг/мл). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували, нейтралізували за допомогою NaHCO_3 і потім концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (6 мг, 11 %-вий вихід). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м.д. 10,05 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 7,19-7,42 (м, 5H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,38 (дт, $J=11,2$, 7,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,66-2,90 (м, 2H), 2,42-2,51 (м, 1H), 2,28 (ушир.с, 1H); MS (m/z): 428 ($\text{M}+\text{H}^+$).

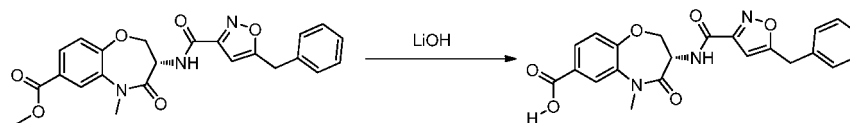
25

30

35

Приклад 14

(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонова кислота
Приклад 84



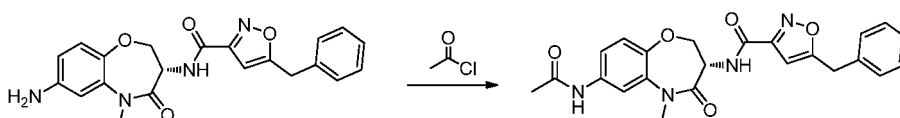
Приклад 84

5 До розчину (S)-метил 3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксилату (332 мг, 0,762 ммоль) у суміші ТГФ (6 мл) /вода (2,0 мл) додавали LiOH (1,144 мл, 1,144 ммоль) у вигляді розчину у воді. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом близько 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, потім двічі екстрагували EtOAc. Водну фазу підкислювали до pH~3,0 потім екстрагували
10 EtOAc. Останню органічну фазу сушили над Na₂SO₄, потім фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді твердої речовини. Тверду речовину нагрівали в толуолі, потім декантували з одержанням кінцевого твердого продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,18 (ушир.с, 1H), 8,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,87 (дт, J=11,8, 7,7 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H). MS (m/z) 422,3 (M+H⁺).

Приклад 15

Спосіб J

20 (S)-N-(7-ацетамідо-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід

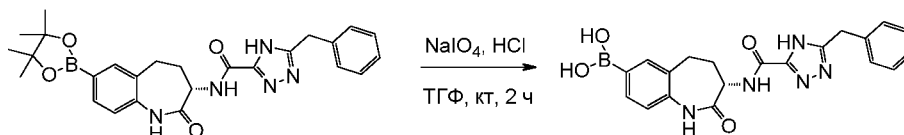


(S)-N-(7-ацетамідо-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід. До розчину (S)-N-(7-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксаміду (60,0 мг, 0,153 ммоль) у
25 ТГФ (2,0 мл) при температурі 0 °C додавали DIEA (0,061 мл, 0,352 ммоль), потім AcCl (10,87 мкл, 0,153 ммоль). Протікання реакції відстежували за допомогою РХМС. Наявність бажаної кількості продукту у реакційній суміші визначалася через 10 хв, при цьому весь вихідний продукт витратився. Реакційну суміш концентрували до твердого продукту. Тверду речовину суспендували у невеликій кількості DCM і 1 мл 25 % EtOAc/Hex. Суспензію злегка нагрівали,
30 потім охолоджували і фільтрували, збираючи твердий продукт. Тверду речовину промивали етиловим ефіром. Вихід = 56 мг твердого порошку; ЯМР показував наявність великої кількості домішок, тому зразок піддавали обробці на FCC [MeOH-DCM: 0-3,0 %]. Вихід = 18 мг. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,25-7,42 (м, 6H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,49-4,56 (м, 1H), 4,35 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,06 (с, 3H). MS (m/z) 435,3 (M+H⁺).

Приклад 16

Спосіб K

40 (S)-(3-(5-бензил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-7-іл)боронова кислота
ТГФ, кт, 2 год.



(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (65 мг, 0,133 ммоль) розчиняли у 2 мл ТГФ і потім додавали періодат натрію (28,5 мг, 0,133 ммоль), потім HCl (1н у H₂O, 0,041 мл, 1,334 ммоль). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш потім концентрували, і залишок очищали за допомогою Isco Combiflash (2 %-10 % MeOH/CH₂Cl₂, 10 % NEt₃ у MeOH; 40 г колонка RediSep). Зібрані фракції, що містять продукт, об'єднували і

концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді безбарвного масла, яке потім ліофілізували до твердої речовини білого кольору (36 мг, 67 %-вий вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 2,11-2,32 (м, 1H) 2,57-2,74 (м, 1H) 2,74-2,89 (м, 1H) 2,97 (тд, $J=13,33$, 7,96 Гц, 1H) 4,12-4,22 (м, 2H) 4,49-4,65 (м, 1H) 6,98-7,17 (м, 1H) 7,19-7,43 (м, 5H) 7,51-7,66 (м, 1H) 7,71 (ушир.с, 1H); MS (m/z): 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 17

(S)-(3-(3-бензил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-8-іл)боронова кислота

КОАс, біс(пінаколато)диборон

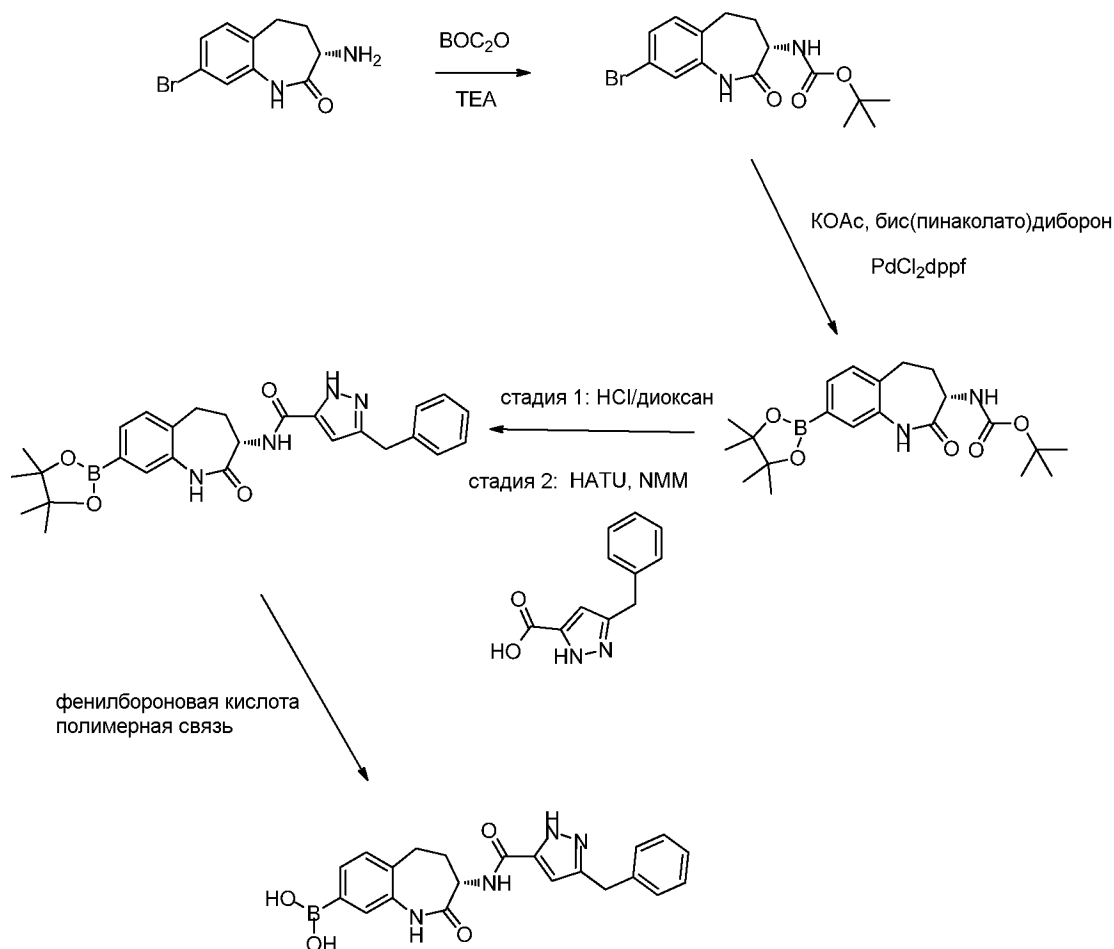
PdCl_2dppf

фенілборонова кислота

полімерний зв'язок

стадія 1: HCl /діоксан

стадія 2: HATU, NMM



До суміші (S)-3-аміно-8-бром-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (1,0 г, 3,92 ммоль) у DCM (30 мл) додавали TEA (0,820 мл, 5,88 ммоль) і BOC_2O (0,956 мл, 4,12 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години, і відбувалося випадання осаду. Додавали воду, і суміш перемішували протягом 5 хвилин, і тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням 869 мг (S)-трет-бутил (8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Шари фільтрату розділяли, і органічні продукти концентрували до твердого продукту. Тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з одержанням 390 мг твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід = 87 %. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 9,81 (с, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86 (дт, $J=12,0$, 8,1 Гц, 1H), 2,56-2,72 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 2,06 (тд, $J=12,3$, 7,3 Гц, 1H), 1,34 (с, 9H); MS (m/z) 355/357 (спектр розщеплювання бром) ($\text{M}+\text{H}^+$).

У суміш (S)-трет-бутил (8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (385 мг, 1,084 ммоль), ацетату калію (532 мг, 5,42 ммоль) і біс(пінаколато)дибору (330 мг, 1,301

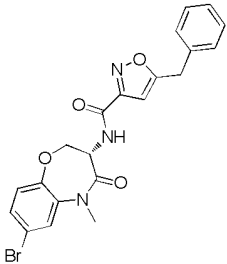
ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) протягом 5 хв барботували азот, потім додавали аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (89 мг, 0,108 ммоль), і суміш нагрівали при 95 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою і етилацетатом, і фільтрували через шар із целіту. Шари фільтрату розділяли. Органічні продукти концентрували і очищали за допомогою Biotage (10 г колонка з силікагелем, 10-50 % Е/Н, 10 хв; 70 %, 5 хв) із одержанням 344 мг (S)-трет-бутил (2-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату у вигляді твердої речовини коричневого кольору з 77 % виходом. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,70 (с, 1H), 7,41 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,00 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,83 (дт, $J=11,9$, 8,3 Гц, 1H), 2,68 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,30 (с, 12H); MS (m/z) 403,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

До суміші (S)-трет-бутил (2-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)карбамату (70 мг, 0,174 ммоль) у DCM (3 мл) додавали 4,0 М HCl у діоксані (218 мкл, 0,870 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, концентрували для видалення розчинників із одержанням (S)-3-бензил-N-(2-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксаміду, який використовували "як такий" на наступній стадії. MS (m/z) 303,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Розчин 3-бензил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (38,7 мг, 0,191 ммоль) і HATU (79 мг, 0,209 ммоль) у CH_3CN (1 мл) і DMSO (0,3 мл) перемішували протягом 40 хвилин. Потім його додавали до суміші N-метилморфоліну (0,067 мл, 0,609 ммоль) і (S)-3-аміно-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (з першої стадії) у CH_3CN (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. При енергійному перемішуванні повільно додавали воду (5 мл). Випадав твердий осад, і його перемішували протягом 5 хвилин, фільтрували і сушили з одержанням 60 мг твердої речовини світло-жовтого кольору з 70 %-вим виходом. ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ : 7,58 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 4H), 7,19-7,26 (м, 4H), 6,49 (ушир.с, 1H), 4,54 (дд, $J=11,6$, 8,1 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,98 (тд, $J=13,2$, 8,0 Гц, 1H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,16-2,28 (м, 1H), 1,36 (с, 12H); MS (m/z) 487,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

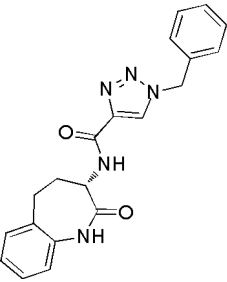
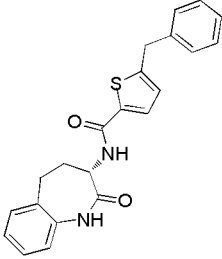
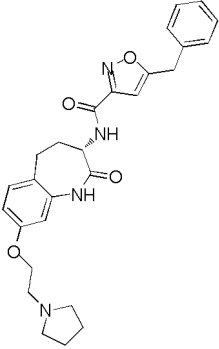
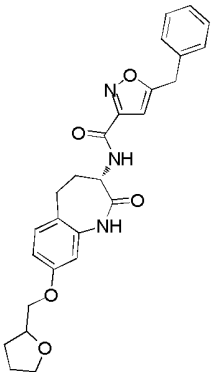
До розчину (S)-3-бензил-N-(2-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксаміду (45 мг, 0,093 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали фенілборонову кислоту, полімерно зв'язану [5 екв. 0,46 ммоль, 170 мг (передбачається завантаження 2,6 ммоль/г), завантаження 2,6-3,2 ммоль/г], і конц. HCl (0,039 мл, 0,463 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакція протікала не зовсім повністю, тому додавали додаткову кількість фенілборонової кислоти, полімерно зв'язану (50 мг), і суміш перемішували ще 4 години, потім фільтрували для видалення смоли і концентрували. Додавали воду (3 мл), і тверду речовину, що утворилася, фільтрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії (колонка з силікагелем 4 г; 50-100 % етилацетат/гексан, потім 10 % метанол/етилацетат) із одержанням 9 мг (S)-3-(3-бензил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-8-іл)боронової кислоти у вигляді твердої речовини кремового кольору з 33 %-вим виходом. ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ : 7,46 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 3H), 6,48 (ушир.с, 1H), 4,56 (дд, $J=11,2$, 8,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,92-3,03 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,63 (ушир.с, 1H), 2,20 (м, 1H); MS (m/z) 405,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Наступні сполуки були одержані шляхом конденсації відповідних аміну і кислоти з використанням вказаного способу.

Пр.	Назва	Структура	^1H ЯМР	MS ($\text{M}+\text{H}^+$)	Спосіб
18	(S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,88 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 7,24-7,40 (м, 5H), 7,19 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,85 (дт, $J=11,7$, 7,9 Гц, 1H), 4,54-4,64 (м, 1H), 4,41 (дд, $J=9,9$, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,30 (с, 3H)	456/458	F

Пр.	Назва	Структура	^1H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
19	(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(4-метилбензил)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,18 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,11 (с, 4H), 6,32-6,36 (м, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H), 4,50-4,59 (м, 1H), 4,39 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,30 (с, 3H)	469/471	F
20	(S)-3-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (CDCl ₃) δ : 8,25 (ушир.с, 1H), 7,24-7,42 (м, 6H), 7,17-7,23 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,14 (дт, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,39 (с, 3H)	455/ 457	F
21	(S)-5-бензил-N-(8-гідрокси-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,79 (з, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,41 (м, 5H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,50-6,61 (м, 3H), 4,79 (дт, J=11,1, 7,3 Гц, 1H), 4,47 (т, J=10,6 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=10,4, 7,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H)	380	F
22	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1H-піразол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 12,94 (с, 1H), 8,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,20-7,39 (м, 7H), 6,81 (ушир.м, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,84-4,96 (м, 1H), 4,54-4,66 (м, 1H), 4,36-4,47 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,36 (с, 3H)	444	F
23	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1H-піразол-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,73-7,80 (м, 2H), 7,24-7,39 (м, 6H), 6,56-6,60 (м, 1H), 6,55 (з, 1H), 4,91 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (з, 2H), 3,38 (с, 3H)	444	F

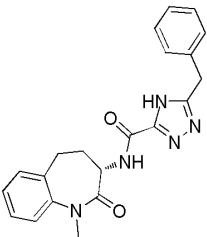
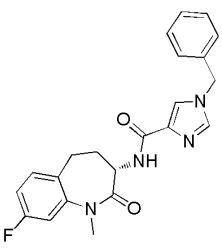
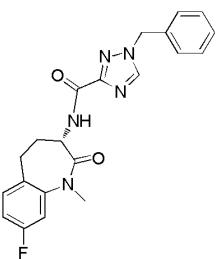
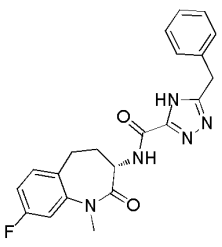
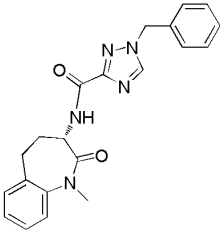
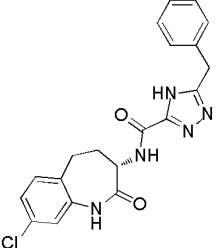
Пр.	Назва	Структура	^1H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
24	(S)-5-бензил-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (DMCO-d ₆) δ : 10,03 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 7H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,28-4,40 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,61-2,78 (м, 2H), 2,25-2,38 (м, 2H)	440/442	F
25	(S)-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-3-(4-метилбензил)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (MeOH-d ₄) δ : 7,36 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,06-7,16 (м, 4H), 6,45 (с, 1H), 4,55 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,84-2,96 (м, 1H), 2,74-2,83 (м, 1H), 2,57-2,70 (м, 1H), 2,31 (з, 3H), 2,20 (м, 1H)	453/455	F
26	(S)-3-бензил-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (DMCO-d ₆) δ : 13,15 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,39 (м, 8H), 6,36 (с, 1H), 4,28-4,39 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,33-2,46 (м, 1H), 2,09-2,31 (м, 1H)	439/441	F
27	(S)-3-(2-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (MeOH-d ₄) δ : 7,18-7,36 (м, 6H), 7,04-7,16 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 4,56 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,58-2,67 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		^1H ЯМР (MeOH-d ₄) δ : 7,28-7,38 (м, 3H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,03-7,14 (м, 2H), 6,98 (д, J=9,6 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,57 (дд, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,90-3,03 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,60-2,71 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H)	379	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
29	(S)-1-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,97 (з, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23-7,45 (м, 7H), 7,11-7,21 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,37 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 2,65-2,85 (м, 2H), 2,34-2,46 (м, 1H), 2,18-2,32 (м, 1H)	362	F
30	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,83 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,19-7,36 (м, 7H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,28 (м, 2H)	377	F
31	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-8-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,87 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,3, 2,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,54 (з, 1H), 4,29-4,41 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,96-4,12 (м, 2H), 2,78 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,60-2,71 (м, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,21-2,35 (м, 2H), 1,69 (дт, J=6,7, 3,2 Гц, 4H)	475	F
32	5-бензил-N-((3S)-2-оксо-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,87 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,35 (дт, J=11,2, 8,3 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,10-4,18 (м, 1H), 3,83-4,00 (м, 2H), 3,74-3,83 (м, 1H), 3,63-3,72 (м, 1H), 2,65 (дд, J=9,5, 5,7 Гц, 2H), 2,19-2,36 (м, 2H), 1,94-2,05 (м, 1H), 1,77-1,93 (м, 2H), 1,57-1,73 (м, 1H)	462	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
33	(S)-1-(4-метилбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 8,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,15-7,39 (м, 8H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,55-5,64 (м, 2H), 4,53-4,64 (м, 1H), 2,96 (дд, J=13,4, 8,1 Гц, 1H), 2,73-2,84 (м, 1H), 2,57-2,71 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,19-2,29 (м, 1H)	376	F
34	(S)-1-(4-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 8,40-8,46 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 3H), 5,64 (с, 2H), 4,53-4,62 (м, 1H), 2,91-3,04 (м, 1H), 2,75-2,82 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,24 (м, 1H)	380	F
35	(S)-3-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,27-7,36 (м, 4H), 7,17-7,27 (м, 4H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,55 (дд, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,91 (дд, J=13,8, 8,0 Гц, 1H), 2,73-2,85 (м, 1H), 2,59-2,70 (м, 1H), 2,21 (м, 1H)	395/397	F
36	(S)-1-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,95 (с, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,36-7,46 (м, 3H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,14-7,26 (м, 2H), 7,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,71 (дт, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,66-2,85 (м, 2H), 2,14 (тд, J=11,8, 7,5 Гц, 1H)	396/398	F
37	(S)-1-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,50-7,60 (м, 2H), 7,32-7,46 (м, 3H), 7,19 (м, 4H), 7,05 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,70 (дт, J=11,1, 7,7 Гц, 1H), 2,89-3,04 (м, 1H), 2,59-2,86 (м, 2H), 2,01-2,20 (м, 1H)	395/397	F

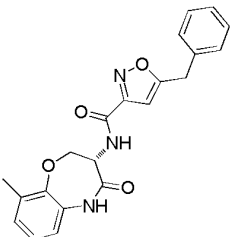
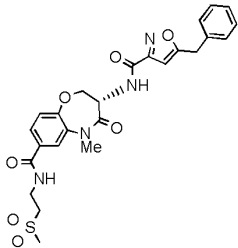
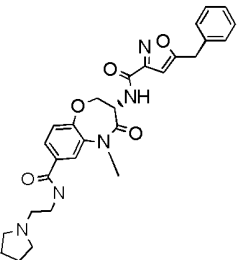
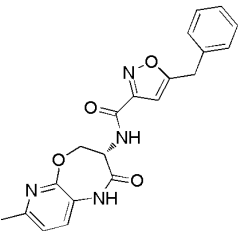
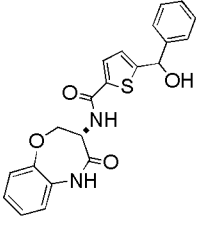
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
38	(S)-3-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,29-7,40 (м, 3H), 7,18-7,27 (м, 3H), 6,95 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 6,49 (ушир.с, 1H), 4,56 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,90 (тд, J=13,5, 8,0 Гц, 1H), 2,78 (дд, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 2,62 (ушир.с, 1H), 2,12-2,27 (м, 1H)	379	F
39	(S)-1-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,26-7,42 (м, 6H), 6,95 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 5,26 (з, 2H), 4,55 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 2,86-2,97 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,57-2,69 (м, 1H), 2,18 (тд, J=12,0, 7,3 Гц, 1H)	379	F
40	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,18-7,48 (м, 8H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,23 (м, 1H)	362	F
41	(S)-5-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,22-7,40 (м, 6H), 6,96 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,57-2,72 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H)	380	F
42	(S)-2-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,36-7,54 (м, 5H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,60 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 2,98 (тд, J=13,4, 8,1 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=13,3, 6,9 Гц, 1H), 2,57-2,72 (м, 1H), 2,24-2,37 (м, 1H)	363	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
43	(S)-2-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,38-7,47 (м, 5H), 7,34 (дд, J=8,3, 6,3 Гц, 1H), 6,96 (тд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,61 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 2,88-2,99 (м, 1H), 2,76-2,85 (м, 1H), 2,56-2,68 (м, 1H), 2,23-2,36 (м, 1H)	381	F
44	(S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,23-7,44 (м, 9H), 5,25 (с, 2H), 4,51 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,89 (тд, J=13,4, 7,8 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 2,54 (тт, J=13,1, 7,3 Гц, 1H), 2,09-2,20 (м, 1H)	375	F
45	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 8,58 (с, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,28-7,42 (м, 7H), 7,20-7,27 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,02 (дд, J=11,4, 7,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H)	378	H
46	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,27-7,41 (м, 7H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,91-3,05 (м, 1H), 2,80 (дт, J=14,0, 7,1 Гц, 1H), 2,52-2,66 (м, 1H), 2,25-2,38 (м, 1H)	363	H
47	(S)-5-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,27-7,40 (м, 6H), 6,96 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=11,9, 8,1 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,90 (дд, J=13,4, 7,8 Гц, 1H), 2,76-2,83 (м, 1H), 2,52-2,64 (м, 1H), 2,26-2,37 (м, 1H)	381	H
48	(S)-1-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,42 (м, 6H), 7,00 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,38 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 2,63-	380	H

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
			2,80 (м, 2H), 2,21-2,47 (м, 2H)		
49	(S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,22-7,45 (м, 10H), 4,54 (дд, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,14-4,20 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,84-2,96 (м, 1H), 2,70-2,78 (м, 1H), 2,50-2,63 (м, 1H), 2,12-2,24 (м, 1H)	376	H
50	(S)-1-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,25-7,44 (м, 6H), 7,19 (дд, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 6,96-7,08 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,51 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,72-2,91 (м, 2H), 2,45-2,59 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 1H)	393	A
51	(S)-1-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (с, 1H), 7,31-7,42 (м, 6H), 7,20 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,54 (дд, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,71-2,89 (м, 2H), 2,49-2,62 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H)	394	A
52	(S)-5-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,25-7,39 (м, 6H), 7,20 (дд, J=9,9, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,71-2,91 (м, 2H), 2,48-2,62 (м, 1H), 2,12-2,24 (м, 1H)	394	A
53	(S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (с, 1H), 7,32-7,44 (м, 8H), 7,24-7,31 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,54 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,83-2,93 (м, 1H), 2,68-2,79 (м, 1H), 2,49-2,63 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 1H)	376	A
54	(S)-5-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,24-7,37 (м, 7H), 7,22 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 2,87-3,00 (м, 1H), 2,75-2,84 (м, 1H), 2,59-2,70 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H)	396/398	H

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
55	(S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,26-7,40 (м, 4H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01-7,11 (м, 2H), 4,57 (дд, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,86-3,01 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,58-2,73 (м, 1H), 2,14-2,30 (м, 1H)	414/416	H
56	(S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,31-7,39 (м, 2H), 7,22 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,96-7,16 (м, 4H), 4,57 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,93 (тд, J=13,3, 8,0 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,58-2,71 (м, 1H), 2,19-2,29 (м, 1H)	414/416	H
57	(S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,19 (м, 5H), 4,57 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,87-2,99 (м, 1H), 2,76-2,84 (м, 1H), 2,57-2,71 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17-2,28 (м, 1H)	410/412	H
58	(S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,27-7,44 (м, 3H), 7,02-7,15 (м, 2H), 6,96 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,82-6,90 (м, 1H), 4,58 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,86-2,99 (м, 1H), 2,79 (дд, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 2,59-2,73 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 1H)	398	H
59	(S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,34 (дд, J=8,3, 6,3 Гц, 1H), 7,10-7,23 (м, 6H), 6,96 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,92 (тд, J=13,5, 7,8 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,58-2,70 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14-2,26 (м, 1H)	394	H

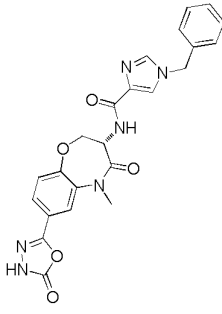
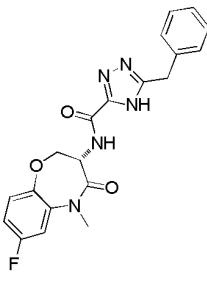
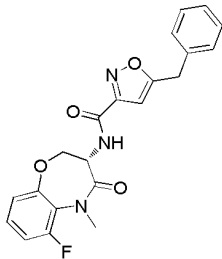
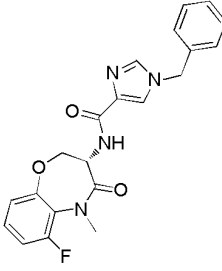
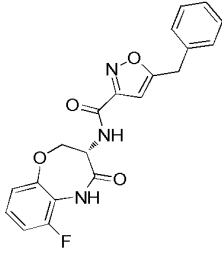
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
60	(S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) δ: 7,28-7,41 (м, 2H), 6,93-7,18 (м, 4H), 6,81-6,92 (м, 1H), 4,58 (дд, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,90 (дд, J=13,3, 7,7 Гц, 1H), 2,73-2,85 (м, 1H), 2,58-2,72 (м, 1H), 2,15-2,29 (м, 1H)	398	H
61	(S)-5-бензил-N-(4-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		N22077-36-A1: ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,36 (с, 1H), 8,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 6H), 6,59 (з, 1H), 4,86 (ддд, J=9,5, 8,0, 5,6 Гц, 1H), 4,44-4,57 (м, 2H), 4,23 (с, 2H).	431,9	F
62	(S)-5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ м.д. 13,75-15,37 (м, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,06-8,97 (м, 1H), 6,93-7,69 (м, 6H), 4,24-4,59 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 2,68-2,95 (м, 2H), 2,32-2,46 (м, 1H), 2,25 (ушир.с, 1H)	398	H
63	(S)-5-бензил-N-(8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,01 (с, 1H), 8,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,39 (м, 5H), 6,94-7,02 (м, 3H), 6,57 (с, 1H), 4,75-4,83 (м, 1H), 4,45-4,52 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).	377,9	F
64	(S)-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400МГц): δ = 13,16 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-7,20 (м, 8H), 6,34 (с, 1H), 5,39 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,87 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,37-3,49 (м, 1H), 2,66-2,76 (м, 3H), 2,26 м.д. (с, 3H)	390	F
65	(S)-5-бензил-N-(6-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 9,70 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24-7,39 (м, 5H), 7,01-7,15 (м, 3H), 6,56 (с, 1H), 4,78 (дт, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,54 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=10,1, 8,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).	377,9	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
66	(S)-5-бензил-N-(9-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,02 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 7,25-7,39 (м, 5H), 7,02-7,08 (м, 2H), 6,91-6,96 (м, 1H), 6,56 (з, 1H), 4,78 (дт, J=11,1, 7,9 Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 2,25 (с, 3H)	378,2	F
67	(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,84 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 6H), 6,54 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,9, 7,8 Гц, 1H), 4,60-4,68 (м, 1H), 4,44 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,65-3,73 (м, 2H), 3,39 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,34 (з, 3H), 3,05 (с, 3H)	526,9	F
68	(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,88 (д, 1H), 8,52-8,59 (м, 1H), 7,91-7,95 (м, 1H), 7,75 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,58-4,67 (м, 1H), 4,43 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,37-3,46 (м, 2H), 2,56-2,64 (м, 2H), 1,69 (т, J=3,3 Гц, 4H)	518,0	F
69	(S)-5-бензил-N-(7-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,18 (с, 1H), 8,89 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,26-7,39 (м, 5H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,77-4,86 (м, 1H), 4,43-4,52 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,35 (с, 3H)	379,2	F
70	5-(гідрокси(феніл)метил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,06 (с, 1H), 8,62 (д, J=8,69 Гц, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,08-7,18 (м, 4H), 6,87-6,95 (м, 1H), 6,40 (ушир.с, 1H), 5,92 (ушир.с, 1H), 4,81 (дт, J=10,39, 8,03 Гц, 1H), 4,45 (тд, J=10,67, 4,72 Гц, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H).	395,1	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
71	(S)-5-бензил-N-(7-метокси-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,06 (с, 1H), 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,39 (м, 5H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,57 (з, 1H), 4,81 (дт, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 4,35-4,50 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).	394,2	F
72	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(метилсульфоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 5H), 6,55 (с, 1H), 4,89 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,66-4,72 (м, 1H), 4,50 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,31 (с, 3H). [456,1].	456,1	F
73	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,75 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 6H), 7,22-7,25 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,06 (дт, J=11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=9,7, 7,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,1, 10,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,75 (ушир.с, 8H), 3,46 (с, 3H).	491,2	F
74	(S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіrido[4,3-b] [1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,42 (с, 1H), 8,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,24-7,40 (м, 5H), 7,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,82 (тд, J=8,0, 3,3 Гц, 1H), 4,40-4,52 (м, 2H), 4,24 (с, 2H).	365,2	F
75	(S)-5-бензил-N-(5,6-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,38 (м, 7H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,74-4,82 (м, 1H), 4,47 (дд, J=11,1, 10,1 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=10,0, 8,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).	392,1	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
76	(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-N,N,5-триметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24-7,39 (м, 7H), 6,55 (с, 1H), 4,88 (дт, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 4,57-4,65 (м, 1H), 4,44 (дд, J=10,0, 7,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,98 (д, J=13,6 Гц, 6H).	449,2	F
77	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 7H), 7,20-7,25 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,83 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,30 (с, 3H)	378,3	F
78	(S)-метил 3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксилат		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,90 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 6H), 6,55 (с, 1H), 4,87 (дт, J=11,7, 7,8 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).	436,4	F
79	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ = 8,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22-7,44 (м, 6H), 7,07-7,17 (м, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=11,7, 7,0 Гц, 1H), 4,22 (з, 2H), 3,47-3,69 (м, 2H), 3,33 м.д. (с, 3H)	452	H
80	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,33-8,57 (м, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,51 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,72 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,18-2,31 (м, 1H), 1,40-1,80 (м, 5H), 1,07-1,31 (м, 3H)	462,2	F

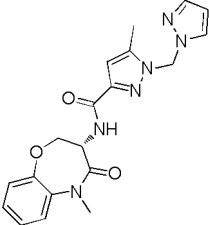
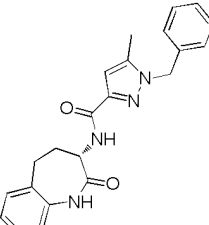
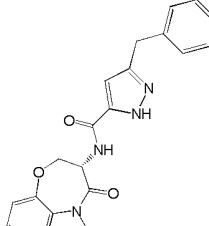
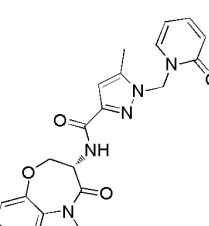
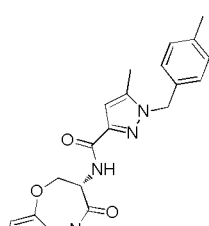
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
81	(S)-5-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,22 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 7,47 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,19-7,34 (м, 6H), 7,09-7,16 (м, 1H), 6,37 (ушир.с, 1H), 4,84 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,47-4,56 (м, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 3,98 (ушир.с, 2H), 3,30 (с, 3H).	395,2	F
82	(S)-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,18 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,9, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,0, 5,7 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 5H), 6,34 (ушир.с, 1H), 4,84 (дт, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,46-4,56 (м, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 3,93 (ушир.с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).	409,3	F
83	(S)-1-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,69 (с, 1H), 8,61 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,9, 3,0 Гц, 1H), 7,32-7,41 (м, 5H), 7,27 (дд, J=9,0, 5,7 Гц, 1H), 7,13 (тд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,88 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H).	396,2	F
84	(S)-1-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,25-7,39 (м, 6H), 7,13 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,3, 7,9 Гц, 1H), 4,37-4,50 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).	395,3	F
85	(S)-5-бензил-N-(7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,23 (ушир.с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 4,95 (дт, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,74-4,88 (м, 2H), 4,59-4,67 (м, 1H), 4,48-4,54 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,37 (с, 3H),	498,4	F

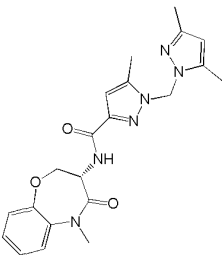
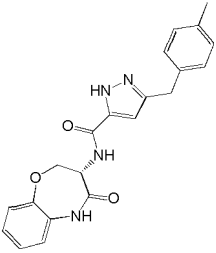
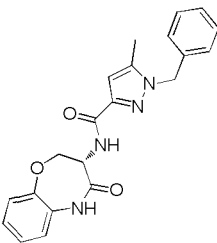
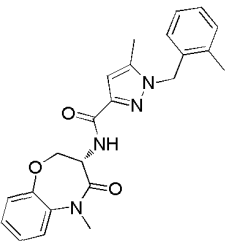
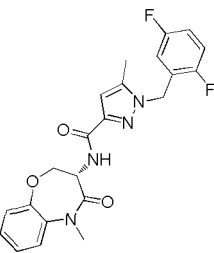
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
			3,24 (т, J=6,3 Гц, 2H).		
86	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,66 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,28-7,41 (м, 6H), 5,23 (с, 2H), 4,86 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,53-4,60 (м, 1H), 4,43-4,49 (м, 1H), 3,36 (с, 3H).	377,3	A
87	(S)-5-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,38 (ушир.с, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 7,48 (дд, J=9,9, 3,0 Гц, 1H), 7,22-7,36 (м, 6H), 7,14 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,81-4,90 (м, 1H), 4,60 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,13 (ушир.с, 2H), 3,31 (с, 3H).	396,2	A
88	(S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,43 (м, 7H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,88 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=11,4, 10,1 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,0, 7,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,22 (д, 2H).	396,3	F
89	(S)-1-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,02 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,24-7,43 (м, 7H), 7,14 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,87 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,49-4,57 (м, 1H), 4,40 (дд, J=10,0, 7,7 Гц, 1H), 3,23 (д, 3H).	395,3	F
90	(S)-5-бензил-N-(6-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,08 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,12-7,39 (м, 7H), 7,06 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,87 (дт, J=11,3, 7,7 Гц, 1H), 4,62 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=10,2, 7,5 Гц, 1H), 4,21-4,26 (м, 2H).	382,3	F

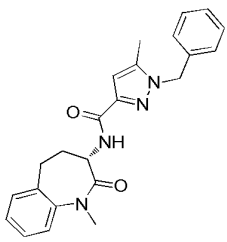
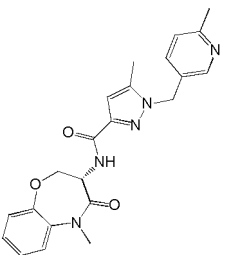
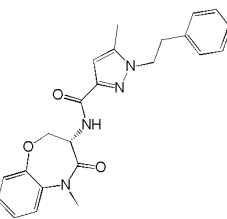
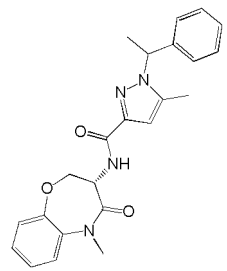
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
91	(S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,48 (ушир.с, 1H), 8,52 (ушир.с, 1H), 7,21-7,45 (м, 7H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,89 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,58-4,70 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,23 (д, J=2,3 Гц, 3H).	396,3	H
92	(S)-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,31 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,9, 3,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,0, 5,7 Гц, 1H), 7,07-7,20 (м, 5H), 4,85 (дт, J=11,3, 7,9 Гц, 1H), 4,54-4,70 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,31 (с, 3H).	410,2	H
93	(S)-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,50 (ушир.с, 1H), 7,25-7,44 (м, 3H), 7,06-7,17 (м, 4H), 4,89 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,23 (д, 3H).	414,2	H
94	(S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,22-7,30 (м, 3H), 7,09-7,18 (м, 5H), 6,30 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,76-4,86 (м, 1H), 4,44-4,53 (м, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 4,06 (с, 2H)	363	F
95	(S)-3-(метил(феніл)аміно)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27-7,49 (м, 5H), 7,09-7,21 (м, 5H), 6,97-7,08 (м, 3H), 4,88 (дт, J=10,7, 7,7 Гц, 1H), 4,47-4,56 (м, 1H), 4,37-4,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,15 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,23 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,14 (с, 4H), 5,66 (с, 2H), 4,84 (дт, J=10,5, 7,3 Гц, 1H), 4,49-4,58 (м, 1H), 4,39-4,47 (м, 1H)	382	F

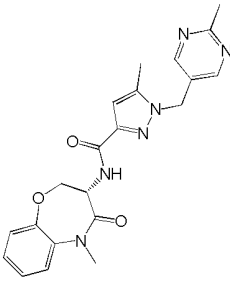
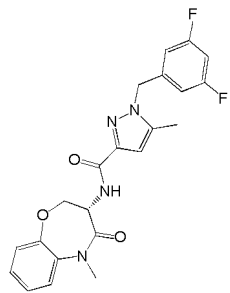
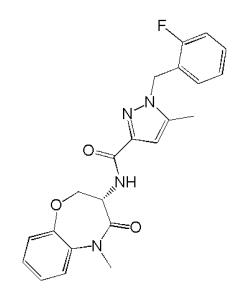
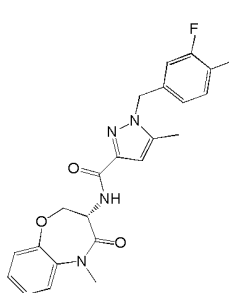
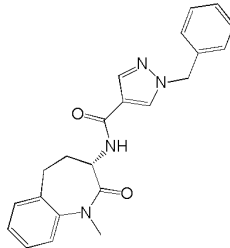
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
97	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34-7,44 (м, 2H), 7,12-7,26 (м, 5H), 7,01-7,10 (м, 2H), 6,93 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 5,05 (дт, J=11,3, 7,4 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,1, 9,9 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H)	390	A
98	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-феноксипіколінамід		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,38-7,46 (м, 2H), 7,13-7,37 (м, 5H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,91 (дт, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 4,51-4,60 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H)	389	F
99	3-бензил-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піперидин-1-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (ушир.с, 1H), 7,02-7,34 (м, 9H), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,54 (дт, J=10,8, 7,9 Гц, 1H), 4,23-4,44 (м, 2H), 3,69-3,93 (м, 2H), 2,64-2,85 (м, 1H), 2,53-2,60 (м, 1H), 2,34-2,48 (м, 2H), 1,51-1,72 (м, 3H), 1,17-1,40 (м, 1H), 0,99-1,17 (м, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-хлорбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,19-7,38 (м, 5H), 6,56 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,53-4,63 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,31 (с, 3H)	412	F
101	(S)-1-бензил-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 5H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,49 (з, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,50-4,60 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,22 (с, 3H)	391	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
10 2	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (ушир.с, 1H), 10,03 (з, 1H), 8,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,86 (дт, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 4,60 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=9,9, 7,4 Гц, 1H), 2,74 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,20-2,30 (м, 1H), 1,46-1,76 (м, 6H), 1,14-1,28 (м, 2H)	388,3	F
10 3	3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піролідін-1-карбоксамід	 Окремий діастереомер. Абсолютна стереохімія положенні піролідину невідома. В C3	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,27-7,34 (м, 4H), 7,15-7,26 (м, 5H), 5,24 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,88 (дт, J=11,2, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=11,2, 9,7 Гц, 1H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,27-3,36 (м, 1H), 3,01-3,09 (м, 1H), 2,71 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,44-2,54 (м, 1H), 1,96-2,06 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H)	380	D
10 4	3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піролідін-1-карбоксамід	 Окремий діастереомер. Абсолютна стереохімія положенні піролідину невідома. В C3	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,27-7,34 (м, 4H), 7,15-7,26 (м, 5H), 5,27 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,87 (дт, J=11,2, 7,0 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=11,2, 9,7 Гц, 1H), 3,46-3,57 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,30 (тд, J=9,1, 7,3 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=9,6, 7,8 Гц, 1H), 2,67-2,74 (м, 2H), 2,43-2,56 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H)	380	D
10 5	N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-феноксипіролідін-1-карбоксамід	 (Суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 7,44-7,50 (м, 1H), 7,18-7,33 (м, 5H), 6,90-6,99 (м, 3H), 6,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,03 (ушир.с, 1H), 4,54-4,66 (м, 1H), 4,36-4,45 (м, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,37-3,62 (м, 4H), 3,30 і 3,28 (два с, 3H), 2,03-2,19 (м, 2H)	382	D

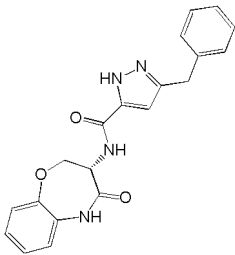
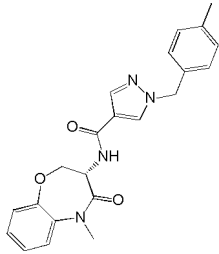
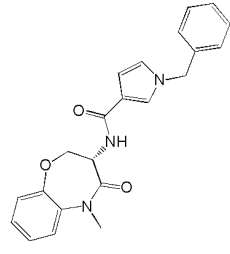
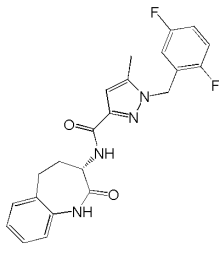
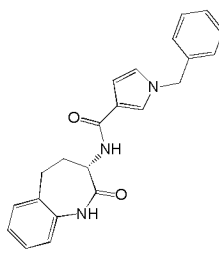
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
10 6	(S)-1-((1H-піразол-1-іл)метил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, J=14,7, 7,4, 7,4, 1,9 Гц, 2H), 7,22-7,26 (м, 1H), 6,41-6,47 (м, 3H), 6,30-6,35 (м, 1H), 4,83 (дт, J=11,4, 8,0 Гц, 1H), 4,48-4,57 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,46 (с, 3H)	381	F
10 7	(S)-1-бензил-5-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,00 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,41 (м, 5H), 7,09-7,22 (м, 3H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,34 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 2,64-2,85 (м, 2H), 2,37-2,49 (м, 1H), 2,13-2,30 (м, 4H)	375	F
10 8	(S)-3-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,22 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 7,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,18-7,36 (м, 8H), 6,41 (ушир.с, 1H), 4,83 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,51 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,31 (с, 3H)	377	F
10 9	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=6,9, 1,6 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 3H), 6,40-6,47 (м, 2H), 6,33 (тд, J=6,8, 1,3 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,4, 8,0 Гц, 1H), 4,46-4,56 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,47 (с, 3H)	408	F
11 0	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 3H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H)	405	F

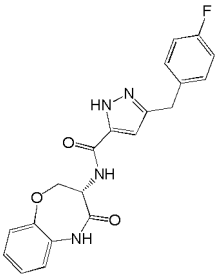
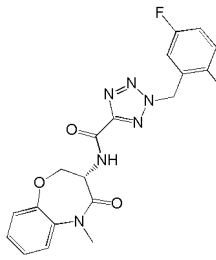
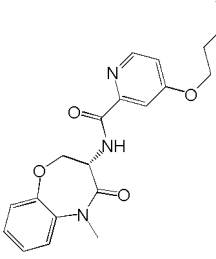
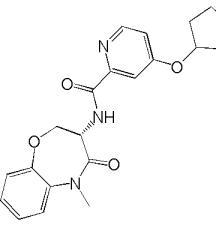
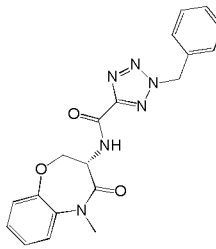
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
11 1	(S)-1-((3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)метил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,22-7,36 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,86 (с, 1H), 4,81 (дт, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 4,37-4,55 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,48 (с, 6H), 2,07 (с, 3H)	409	F
11 2	(S)-3-(4-метилбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 13,18 (ушир.с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,10 (ушир.с, 1H), 7,02-7,27 (м, 8H), 6,37 (ушир.с, 1H), 4,72-4,87 (м, 1H), 4,34-4,53 (м, 2H), 3,93 (ушир.с, 2H), 2,27 (с, 3H)	377	F
11 3	(S)-1-бензил-5-метил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,15 (с, 1H), 8,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,42 (м, 3H), 7,09-7,19 (м, 6H), 6,52 (с, 1H), 5,41 (з, 2H), 4,81 (дт, J=10,4, 7,2 Гц, 1H), 4,40-4,53 (м, 2H), 2,23 (с, 3H)	377	F
11 4	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(2-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,07-7,38 (м, 6H), 6,53 (с, 1H), 6,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,46-4,57 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,19 (с, 3H)	405	F
11 5	(S)-1-(2,5-дифторбензил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,21-7,38 (м, 5H), 6,76 (дд, J=8,8, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,4, 8,0 Гц, 1H), 4,48-4,57 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H)	427	F

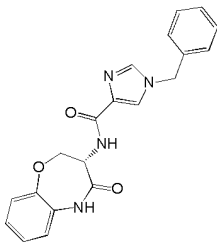
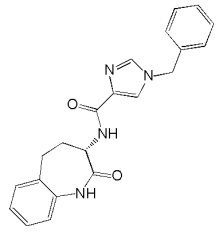
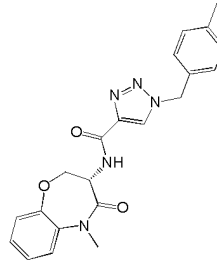
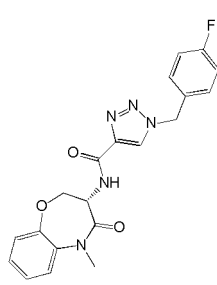
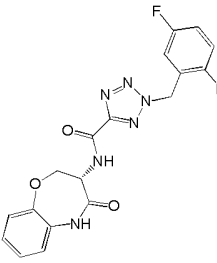
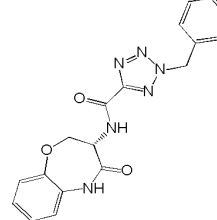
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
11 6	(S)-1-бензил-5-метил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23-7,42 (м, 7H), 7,12 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,34 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,63-2,80 (м, 2H), 2,35 (тт, J=12,8, 7,4 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,06-2,20 (м, 1H)	389	F
11 7	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,28 (с, 3H)	406	F
11 8	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-фенетил-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,20-7,37 (м, 6H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,4, 8,0 Гц, 1H), 4,51-4,60 (м, 1H), 4,43 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,29 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,08 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H)	405	F
11 9	5-метил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(1-фенілетил)-1H-піразол-3-карбоксамід	 (Суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,07 (дд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,23-7,39 (м, 6H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,68 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,81-4,91 (м, 1H), 4,57 (ддд, J=11,4, 9,9, 4,3 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,85 (дд, J=6,8, 3,8 Гц, 3H, насправді два дублети з діастереомерів)	405	F

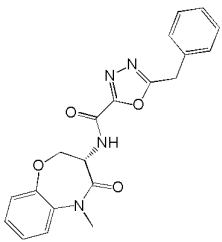
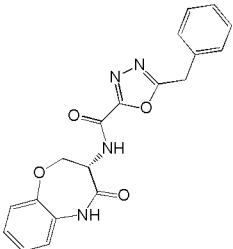
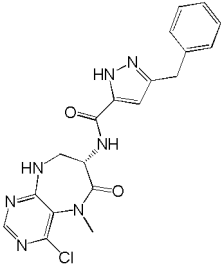
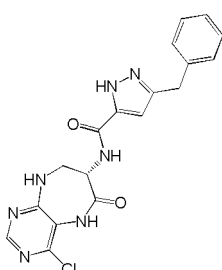
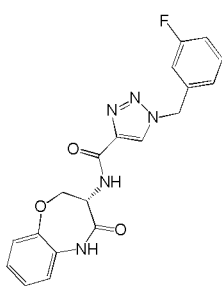
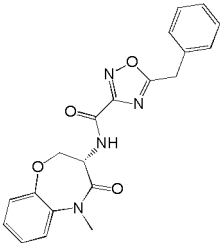
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
120	(S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((2-метилпіримідин-5-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,60 (с, 2H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,20-7,36 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32 (с, 3H)	407	F
121	(S)-1-(3,5-дифторбензил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,17-7,37 (м, 4H), 6,78-6,88 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)	427	v
122	(S)-1-(2-фторбензил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,15-7,44 (м, 6H), 6,93 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,48-4,58 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)	409	F
123	(S)-1-(3,4-дифторбензил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 7,20-7,37 (м, 4H), 6,96 (ддд, J=6,1, 4,0, 2,0 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,50-4,59 (м, 1H), 4,41 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)	427	F
124	(S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,28 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,20-7,43 (м, 9H), 5,35 (с, 2H), 4,37 (дт, J=11,2, 8,4 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,66-2,74 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 2H)	375	F

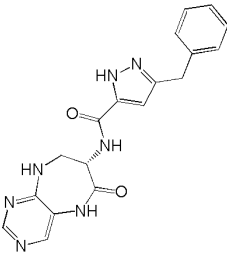
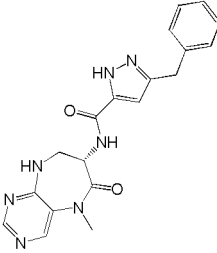
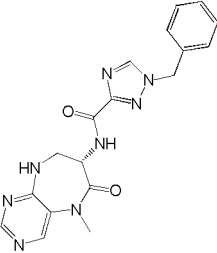
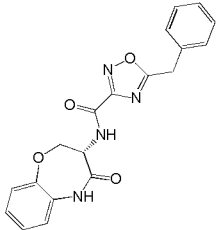
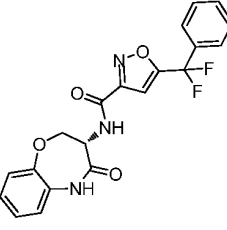
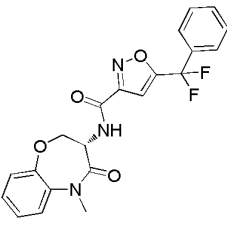
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
12 5	(S)-3-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,23 (ушир.с, 1H), 8,09 (ушир.с, 1H), 7,50 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,20-7,37 (м, 5H), 7,10-7,18 (м, 2H), 6,37 (ушир.с, 1H), 4,83 (дт, J=11,3, 8,0 Гц, 1H), 4,50 (т, J=11,0 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=9,7, 7,9 Гц, 1H), 3,98 (ушир.с, 2H), 3,31 (с, 3H)	395	F
12 6	(S)-1-(2,4-дифторбензил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,20-7,37 (м, 4H), 7,00-7,15 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,83 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,48-4,56 (м, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)	427	F
12 7	(S)-1-(2-фторбензил)-5-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,99 (ушир.с, 1H), 7,78-7,94 (м, 1H), 7,11-7,48 (м, 6H), 6,88-7,10 (м, 2H), 6,50 (ушир.с, 1H), 5,43 (ушир.с, 2H), 4,25-4,42 (м, 1H), 2,64-2,85 (м, 2H), 2,38-2,61 (м, 4H), 2,05-2,22 (м, 1H)	393	F
12 8	(S)-3-(2,4-дифторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,22 (ушир.с, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,40 (м, 5H), 7,06 (тд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,41 (ушир.с, 1H), 4,83 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,51 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,31 (с, 3H)	413	F
12 9	(S)-1-(2-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,37 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,52 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,18-7,36 (м, 6H), 5,42 (с, 2H), 4,89 (дт, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 4,30-4,48 (м, 2H), 3,30 (с, 3H)	395	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
130	(S)-3-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,13 (с, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 7,10-7,36 (м, 10H), 6,44 (ушир.с, 1H), 4,80 (дт, J=10,2, 7,4 Гц, 1H), 4,37-4,51 (м, 2H), 3,99 (с, 2H)	363	F
131	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-піразол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10-7,37 (м, 7H), 5,30 (с, 2H), 4,83-4,94 (м, 1H), 4,30-4,49 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H)	391	F
132	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,91-7,98 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,42 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,19-7,39 (м, 8H), 6,86 (т, J=2,5 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,88 (дт, J=11,9, 8,2 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=11,8, 9,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H)	773 (2M+Na)	F
133	(S)-1-(2,5-дифторбензил)-5-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,99 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21-7,40 (м, 4H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (ддд, J=8,7, 5,6, 3,3 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,33 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 2,64-2,82 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (тд, J=12,0, 7,7 Гц, 1H)	411	F
134	(S)-1-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,80 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20-7,44 (м, 8H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,84 (т, J=2,5 Гц, 1H), 6,48-6,54 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,32-4,46 (м, 1H), 2,64-2,80 (м, 2H), 2,24 (тд, J=9,6, 5,6 Гц, 2H)	360	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
13 5	(S)-3-(4-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,21 (ушир.с, 1H), 10,13 (ушир.с, 1H), 8,11 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,06-7,36 (м, 8H), 6,40 (ушир.с, 1H), 4,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,35-4,53 (м, 2H), 3,99 (ушир.с, 2H)	381	F
13 6	(S)-2-(2,5-дифторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,56 (м, 2H), 7,22-7,41 (м, 5H), 6,09 (с, 2H), 4,88 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,66 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=9,5, 8,0 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H)	415	F
13 7	(S)-4-бутокси-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,24-7,38 (м, 3H), 7,20 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=11,2, 7,8 Гц, 1H), 4,44-4,60 (м, 2H), 4,12 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,43 (секст, J=7,4 Гц, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H)	370	F
13 8	(S)-4-(циклопентилокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,22-7,39 (м, 3H), 7,16 (дд, J=5,5, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 4,39-4,61 (м, 2H), 3,34 (ушир.с, 3H), 1,86-2,03 (м, 2H), 1,51-1,77 (м, 6H)	382	F
13 9	(S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19-7,45 (м, 8H), 6,03 (с, 2H), 4,87 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,65 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=9,8, 8,0 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H)	379	F

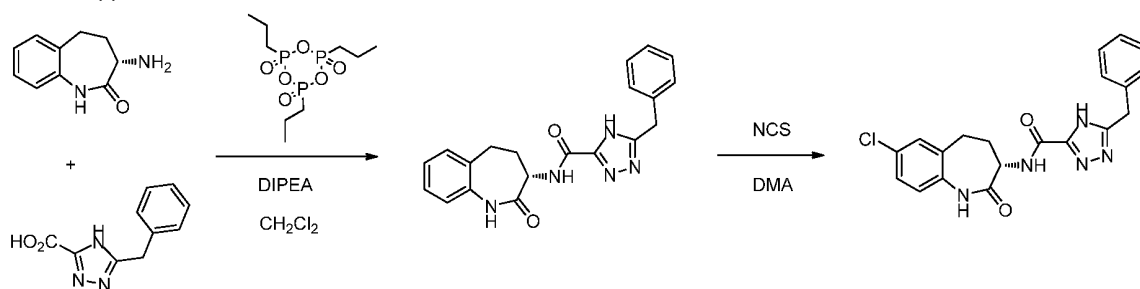
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
140	(S)-1-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,17 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H), 7,03-7,24 (м, 4H), 5,25 (с, 2H), 4,71-4,84 (м, 1H), 4,38-4,48 (м, 2H)	363	F
141	(S)-1-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,01 (с, 1H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,24-7,43 (м, 7H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,32 (дт, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 2,65-2,84 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 1H), 2,10 (тд, 1H)	361	F
142	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,66 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,17-7,36 (м, 6H), 5,60 (с, 2H), 4,86 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,60 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,7, 7,9 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H)	392	F
143	(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,70 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,18-7,37 (м, 5H), 5,65 (с, 2H), 4,86 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,61 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,7, 7,9 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H)	396	F
144	(S)-2-(2,5-дифторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,17 (с, 1H), 9,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,09-7,19 (м, 4H), 6,10 (с, 2H), 4,80-4,90 (м, 1H), 4,57 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, 1H)	401	F
145	(S)-2-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 10,17 (с, 1H), 9,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 5H), 7,10-7,18 (м, 4H), 6,05 (с, 2H), 4,86 (дт, J=10,5, 7,3 Гц, 1H), 4,57 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, 1H)	365	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
14 6	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,43 (ушир.с, 1H), 7,52 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,41 (м, 8H), 4,80 (ушир.с, 1H), 4,65 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,35-4,45 (м, 3H), 3,31 (с, 3H)	379	F
14 7	(S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,17 (с, 1H), 9,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,42 (м, 5H), 7,11-7,17 (м, 4H), 4,79 (дт, J=10,5, 7,3 Гц, 1H), 4,56 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=10,5, 6,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H)	365	F
14 8	(S)-3-бензил-N-(4-хлор-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,23 (ушир.с, 1H), 8,22-8,31 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (ушир.с, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,21-7,27 (м, 3H), 6,41 (ушир.с, 1H), 4,80-4,92 (м, 1H), 3,99 (ушир.с, 2H), 3,64 (ушир.с, 1H), 3,39-3,50 (м, 1H), 3,17 (с, 3H)	412	F
14 9	(S)-3-бензил-N-(4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,24 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,35 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,19-7,37 (м, 5H), 6,43 (с, 1H), 4,73 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,59-3,69 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 1H)	398	F
15 0	(S)-1-(3-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,14 (з, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (q, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,28 (м, 7H), 5,70 (с, 2H), 4,77-4,92 (м, 1H), 4,48-4,61 (м, 1H), 4,39-4,48 (м, 1H)	382	F
15 1	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,21-7,41 (м, 8H), 4,84 (дт, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,42 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H)	379	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
15 2	(S)-3-бензил-N-(6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,22 (ушир.с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (ушир.с, 1H), 7,95-8,04 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 4,55-4,65 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,38-3,48 (м, 1H)	364	F
15 3	(S)-3-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,08 (ушир.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,19-7,36 (м, 6H), 6,44 (с, 1H), 4,78-4,89 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,55-3,70 (м, 2H), 3,33 (с, 3H)	378	F
15 4	(S)-1-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,10 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42-8,49 (м, 2H), 7,30-7,43 (м, 5H), 5,51 (с, 2H), 4,82-4,89 (м, 1H), 3,58-3,71 (м, 2H), 3,34 (с, 3H)	379	F
15 5	(S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,17 (с, 1H), 9,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,46 (м, 9H), 4,76-4,89 (м, 1H), 4,37-4,61 (м, 4H)	365	F
15 6	(S)-5-(дифтор(феніл)метил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 MHz, CDCl ₃) δ м.д. 4,34 (т, 1H) 4,79 (дд, J=10,36, 6,57 Гц, 1H) 5,09 (дт, J=10,55, 6,60 Гц, 1H) 6,87 (с, 1H) 7,05-7,10 (м, 1H) 7,13-7,23 (м, 3H) 7,45-7,68 (м, 5H) 7,83 (д, J=6,82 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H)	400	A
15 7	(S)-5-(дифтор(феніл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 3,46 (с, 3H) 4,28 (дд, J=11,12, 9,85 Гц, 1H) 4,76 (дд, J=9,85, 7,33 Гц, 1H) 5,04 (дт, J=11,12, 7,07 Гц, 1H) 6,83 (с, 1H) 7,18-7,32 (м, 5H) 7,45-7,56 (м, 3H) 7,56-7,64 (м, 2H) 7,83 (д, J=6,82 Гц, 1H)	414	A

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спосіб
158	(S)-5-(3-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 3,34 (с, 3H) 3,91 (с, 2H) 4,21 (дд, J=11,37, 9,85 Гц, 1H) 4,59 (дд, J=9,85, 7,58 Гц, 1H) 5,06 (дт, J=11,49, 7,64 Гц, 1H) 6,43 (с, 1H) 7,00-7,21 (м, 6H) 7,21-7,32 (м, 2H) 8,07 (д, J=7,58 Гц, 1H) 12,45 (ушир.с, 1H)	455	A
159	(S)-5-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,31 (с, 3H) 3,97 (с, 2H) 4,39 (дд, J=9,60, 7,83 Гц, 1H) 4,52 (т, J=10,74 Гц, 1H) 4,83 (д, J=11,62 Гц, 1H) 6,38 (с, 1H) 7,09-7,40 (м, 5H) 7,43-7,62 (м, 3H) 8,08 (д, J=8,08 Гц, 1H) 13,22 (с, 1H)	455	A
160	5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 2,02-2,75 (м, 2H) 2,77-3,09 (м, 2H) 4,12 (с, 2H) 4,66 (дт, J=11,18, 7,67 Гц, 1H) 6,34 (с, 1H) 6,91 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,23-7,39 (м, 5H) 7,39-7,49 (м, 3H) 7,68 (д, J=6,82 Гц, 1H)	442	F

Приклад 161
(S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід



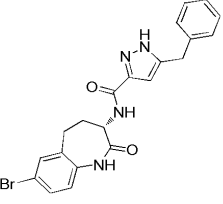
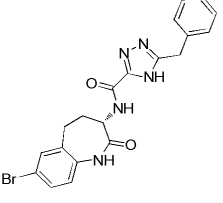
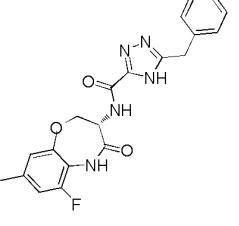
Одержання 1: Вказану в заголовку сполуку одержували шляхом конденсації відповідного аміну і кислоти з використанням способу Н.

Одержання 2: До розчину (S)-3-аміно-4,5-дигідро-1H-бензо[b]азепін-2(3H)-ону (50 г, 284 ммоль), 5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (72,1 г, 355 ммоль) у дихлорметані (1500 мл) додавали DIPEA (173 мл, 993 ммоль) при 15 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, і при температурі 15 °С повільно додавали 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфіану (236 мл, 397 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували, і тверду речовину промивали DCM. Тверду речовину сушили у вакуумі при 50 °С протягом ночі. Після фільтрування концентрували на роторному випарнику, і до липкого залишку додавали достатню кількість холодної води і перемішували, тверду речовину білого кольору, що повільно випала в осад, збирали, і твердий продукт промивали водою і етиловим ефіром. Тверду речовину сушили у вакуумі при 50 °С протягом 3 днів із одержанням продукту (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (загальний вихід: 102 г, 282 ммоль, 99 %-

вий вихід). ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ : 7,18-7,48 (м, 8H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,23 (м, 1H). MS (m/z) 362 ($M+H^+$).

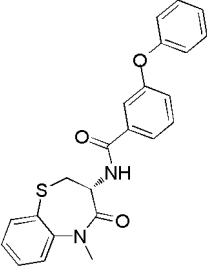
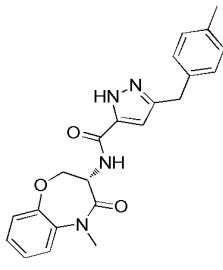
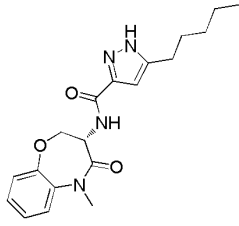
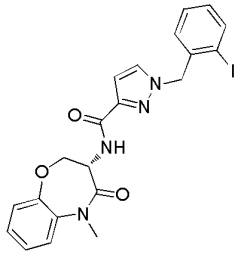
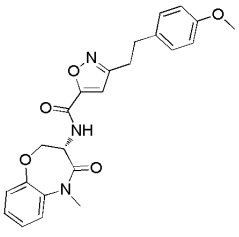
До розчину (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (35 г, 97 ммоль) у DMA (700 мл) при температурі 0 °C додавали NCS (14,87 г, 111 ммоль). Через 30 хв реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 5 годин. У реакційну суміш додавали другу порцію NCS (3,88 г, 29,1 ммоль) і перемішування продовжували протягом ще 24 годин. Потім додавали третю порцію NCS (1,293 г, 9,68 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ще 16 годин. Реакційну суміш потім гасили холодною водою. Твердий продукт білого кольору збирали шляхом фільтрування і тричі промивали водою з одержанням (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (36 г, 91 ммоль, 94 %-вий вихід). Продукт сушили на повітрі протягом ночі. Додаткове очищення проводили суспендуванням (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (10 г, 25,3 ммоль) у гарячому метанолі (500 мл) протягом 1 години. Розчин потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і твердо речовину двічі промивали метанолом (75 мл) із одержанням продукту (7 г, 70 %-вий вихід). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 10,06 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,18-7,40 (м, 7H), 7,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,32 (дт, $J=11,5$, 7,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,63-2,80 (м, 2H), 2,37-2,49 (м, 1H), 2,25 (ушир.с, 1H). MS (m/z) 396/398 ($M+H^+$).

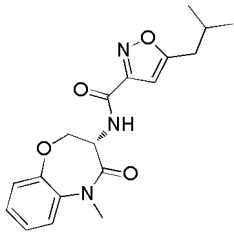
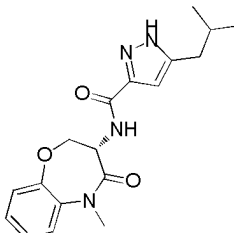
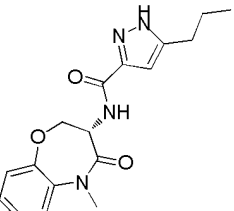
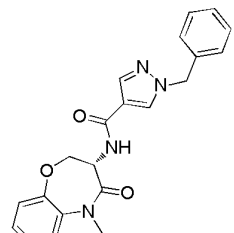
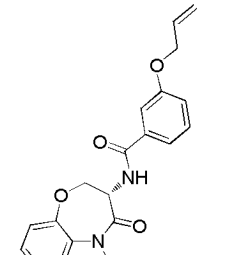
Наступні сполуки одержували шляхом конденсації відповідних аміну і кислоти із застосуванням вказаного способу.

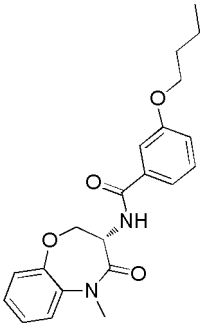
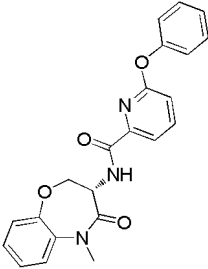
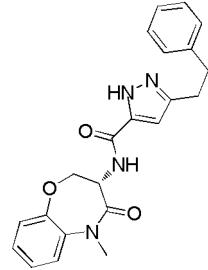
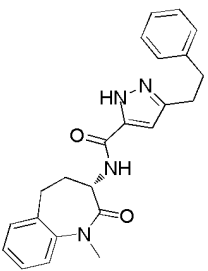
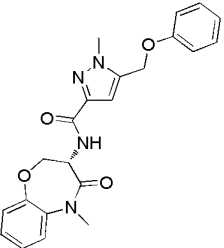
Пр.	Назва	Структура	^1H ЯМР	MS ($M+H^+$)	Спо сіб
162	(S)-5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 2,17 (м, 1H) 2,65 (м, 1H) 2,72-2,81 (м, 1H) 2,86-3,00 (м, 1H) 4,03 (с, 2H) 4,55 (дд, $J=11,62$, 8,08 Гц, 1H) 6,47 (с, 1H) 7,01 (д, $J=8,34$ Гц, 1H) 7,23 (д, $J=7,58$ Гц, 3H) 7,30 (д, $J=6,82$ Гц, 2H) 7,46 (дд, $J=8,46$, 2,15 Гц, 1H) 7,53 (д, $J=2,27$ Гц, 1H)	440	F
163	(S)-5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,66-2,80 (м, 2H) 3,39 (м, 2H) 4,12 (ушир.с, 2H) 4,24-4,42 (м, 1H) 6,99 (д, $J=8,34$ Гц, 1H) 7,16-7,41 (м, 5H) 7,47 (дд, $J=8,34$, 2,27 Гц, 1H) 7,57 (д, $J=2,27$ Гц, 1H) 10,06 (с, 1H)	442	H
164	(S)-5-бензил-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 14,38 (ушир.с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,42 (ушир.с, 1H), 7,21-7,38 (м, 5H), 7,00 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,85 (дт, $J=11,1$, 7,6 Гц, 1H), 4,57-4,68 (м, 1H), 4,45 (дд, $J=9,9$, 7,4 Гц, 1H), 4,13 (ушир.с, 2H), 2,30 (с, 3H)	396, 2	F

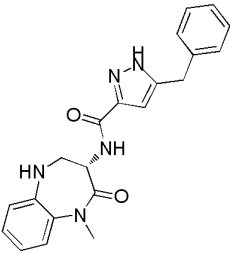
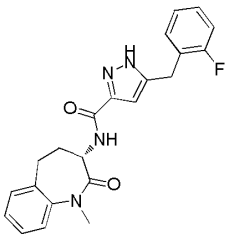
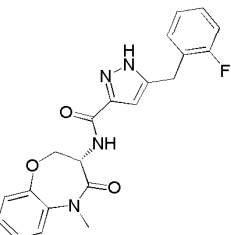
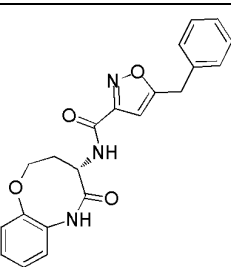
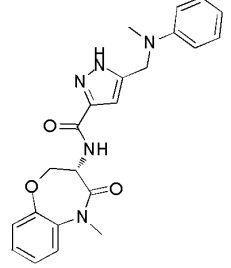
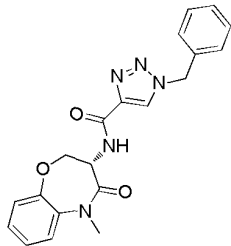
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
165	(S)-5-бензил-N-(7-ціано-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,34 (м, 2H) 2,62-2,87 (м, 2H) 4,12 (ушир.с, 2H) 4,23-4,48 (м, 1H) 7,19 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,21-7,39 (м, 5H) 7,75 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1H) 7,83 (д, J=1,77 Гц, 1H) 8,30 (ушир.с, 1H) 10,38 (с, 1H)	387	F
166	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,20-2,39 (м, 1H) 2,44 (м, 1H) 2,75-2,85 (м, 2H) 4,11 (с, 2H) 4,39 (дт, J=11,37, 7,83 Гц, 1H) 7,12 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,20-7,38 (м, 5H) 7,91 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1H) 7,97 (д, J=1,52 Гц, 1H) 8,32 (ушир.с, 1H) 10,12 (с, 1H)	430	F 1
167	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-піразол-4-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,42 (д, J=7,83 Гц, 1H) 1,80-1,96 (м, 1H) 1,97-2,11 (м, 1H) 2,11-2,27 (м, 1H) 3,35 (с, 2H) 3,82 (дд, J=11,49, 7,96 Гц, 1H) 6,29 (д, J=8,08 Гц, 1H) 6,38-6,59 (м, 5H) 6,65-6,82 (м, 2H) 7,19 (ушир.с, 2H)	428	F
168	5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-7-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 2,11 (м, 2H) 2,51-2,70 (м, 2H) 3,44 (с, 3H) 4,00 (з, 2H) 4,68 (дт, J=11,56, 7,86 Гц, 1H) 6,50 (с, 1H) 7,14-7,32 (м, 6H) 7,37 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,96 (с, 1H) 8,05 (д, J=8,34 Гц, 1H) 8,22 (д, J=7,83 Гц, 1H)	489	F
169	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,38 (ушир.с, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,37 (м, 5H), 4,91 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,62-4,81 (м, 1H), 4,49 (дд, J=9,4, 7,9 Гц, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,61 (с, 3H)	460, 2	F

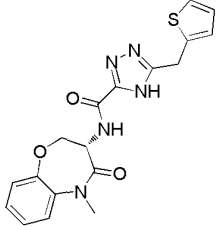
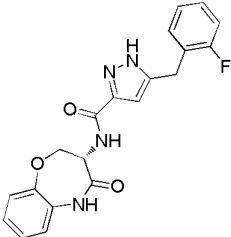
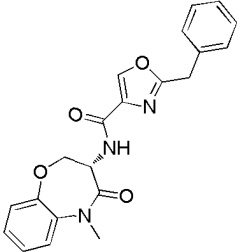
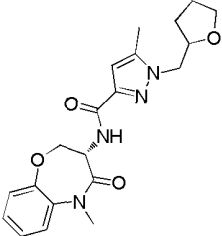
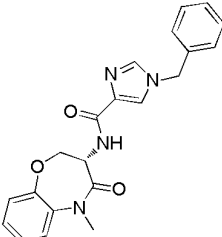
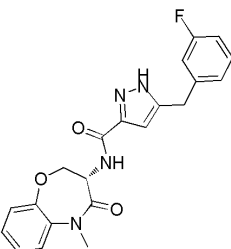
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
170	(S)-1-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,22 (т, J=11,62 Гц, 1H) 2,37-2,48 (м, 1H) 2,63-2,79 (м, 2H) 4,32 (дт, J=11,43, 7,80 Гц, 1H) 5,48 (с, 2H) 6,99 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,27-7,42 (м, 5H) 7,47 (дд, J=8,46, 2,40 Гц, 1H) 7,57 (д, J=2,27 Гц, 1H) 8,29 (д, J=7,58 Гц, 1H) 8,82 (с, 1H) 10,07 (с, 1H)	442	F
171	N-[(3S)-7-дейтеріо -1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл]-5-(фенілметил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 2,10-2,21 (м, 1H) 2,54 (ушир.с, 1H) 2,68-2,81 (м, 1H) 2,86 (дд, J=13,26, 7,96 Гц, 1H) 3,41 (с, 3H) 4,02 (с, 2H) 4,52 (дд, J=11,62, 7,83 Гц, 1H) 6,45 (ушир.с, 1H) 7,23 (д, J=7,33 Гц, 3H) 7,26-7,35 (м, 4H) 7,35-7,44 (м, 2H)	376	A
172	(R)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,80 (ушир.с, 1H), 7,70 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,49-7,60 (м, 1H), 7,18-7,48 (м, 5H), 7,14 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,86 (дт, J=11,7, 7,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,98 (дд, J=11,1, 6,6 Гц, 1H), 3,04 (т, J=11,4 Гц, 1H)	380	A
173	(S)-3-бутоксид-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,08 (ушир.с, 1H), 8,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=4,5 Гц, 4H), 7,16 (ушир.с, 6H), 4,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,33-4,67 (м, 2H), 4,02 (ушир.с, 2H), 1,72 (д, J=5,0 Гц, 2H), 1,30-1,56 (м, 2H), 0,77-1,06 (м, 3H)	355	F
174	(S)-5-(4-метоксибензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,52-8,69 (м, 1H), 7,69 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 6H), 6,78-7,01 (м, 3H), 4,67-4,94 (м, 1H), 4,46 (з, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,72 (с, 3H)	409	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
175	(R)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)-3-феноксипензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56-7,75 (м, 4H), 6,92-7,55 (м, 8H), 4,58 (дт, J=12,1, 7,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=11,4, 7,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H)	405	A
176	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,18 (ушир.с, 1H), 8,40-8,72 (м, 1H), 8,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,01-7,40 (м, 6H), 6,34 (ушир.с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,72-5,01 (м, 1H), 4,25-4,68 (м, 2H), 3,93 (ушир.с, 3H), 2,26 (с, 3H)	391	A
177	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пентил-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,04 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,08-7,41 (м, 3H), 6,38 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,71-4,97 (м, 1H), 4,28-4,64 (м, 2H), 2,49-2,56 (м, 3H), 1,46-1,80 (м, 2H), 1,12-1,43 (м, 6H), 0,86 (т, J=6,9 Гц, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-йодбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82-8,01 (м, 2H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,45 (м, 4H), 7,11 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,65-6,83 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,85 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,16-3,40 (м, 3H)	503	F
179	(S)-3-(4-метоксифенетил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,96-7,41 (м, 5H), 6,75-6,97 (м, 3H), 4,83 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,31-4,68 (м, 2H), 3,64-3,78 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,83-3,07 (м, 4H)	422	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
180	(S)-5-ізобутил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,10-7,44 (м, 3H), 6,58 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,71 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,00 (дт, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 0,91 (д, 6H)	344	F
181	(S)-5-ізобутил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,04 (ушир.с, 1H), 8,09 (ушир.с, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,09-7,43 (м, 3H), 6,39 (ушир.с, 1H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,27-4,65 (м, 2H), 2,48 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,88 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,09-1,41 (м, 1H), 0,67-1,06 (м, 6H)	343	F
182	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пропіл-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,16-7,44 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,25-4,67 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,58 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,51-1,69 (м, 2H), 1,20-1,30 (м, 0H), 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H)	329	F
183	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,17-8,45 (м, 2H), 7,92 (з, 1H), 7,52 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,14-7,43 (м, 9H), 5,28-5,47 (м, 2H), 4,89 (дт, J=11,7, 8,3 Гц, 1H), 4,24-4,57 (м, 2H), 3,40 (ушир.с, 3H)	377	F
184	(S)-3-(алілокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,94-7,65 (м, 8H), 5,93-6,21 (м, J=17,3, 10,5, 5,2, 5,2 Гц, 1H), 5,42 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,93 (дт, J=11,7, 8,1 Гц, 1H), 4,51-4,73 (м, 3H), 4,41 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H)	353	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
185	(S)-3-бутоксид-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,19-7,47 (м, 5H), 7,05-7,17 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,93 (дт, J=11,8, 8,2 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=11,8, 10,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,9 Гц, 1H), 4,02 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,61-1,82 (м, 2H), 1,34-1,60 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H)	367	F
186	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-6-фенокси піколінамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,94-8,11 (м, 1H), 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,42-7,61 (м, 3H), 7,20-7,39 (м, 5H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,81 (дт, J=11,4, 7,6 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,4, 10,1 Гц, 1H), 3,33-3,39 (м, 3H)	390	F
187	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-фенетил-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,09 (ушир.с, 1H), 8,06 (ушир.с, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,07-7,39 (м, 8H), 6,38 (ушир.с, 1H), 4,83 (дт, J=11,2, 7,9 Гц, 1H), 4,25-4,62 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,92 (с, 4H)	391	A
188	(S)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-3-фенетил-1H-піразол-5-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,09 (ушир.с, 1H), 8,06 (ушир.с, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,07-7,39 (м, 8H), 6,38 (ушир.с, 1H), 4,83 (дт, J=11,2, 7,9 Гц, 1H), 4,25-4,62 (м, 2H), 2,92 (с, 4H), 2,81-2,91 (м, 2H)	375	A
189	(S)-1-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(феноксиметил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89-7,61 (м, 9H), 6,76 (з, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,84 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,32-4,66 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,32 (д, J=4,0 Гц, 2H)	407	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
190	(S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,19 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,91-7,46 (м, 9H), 6,37 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,64 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,85-4,20 (м, 3H), 3,65 (д, J=1,0 Гц, 1H), 3,36-3,56 (м, 1H), 3,33 (с, 3H)	376	F
191	(S)-5-(2-фторбензил)-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,19 (ушир.с, 1H), 7,91 (ушир.с, 1H), 6,83-7,68 (м, 7H), 6,29 (ушир.с, 1H), 4,22-4,47 (м, 1H), 3,86-4,20 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,57-2,87 (м, 2H), 2,14 (ушир.с, 2H)	393	A
192	(S)-5-(2-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,27 (ушир.с, 1H), 8,43-8,79 (м, 1H), 8,09 (ушир.с, 1H), 7,49 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,01-7,41 (м, 6H), 6,32 (ушир.с, 1H), 4,75-4,97 (м, 1H), 4,25-4,66 (м, 2H), 4,01 (ушир.с, 2H), 3,34 (с, 3H)	395	A
193	(S)-5-бензил-N-(5-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[b][1,4]оксазоцин-4-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) 7,90 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,07-7,47 (м, 7H), 6,32 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,56-4,88 (м, 2H), 3,93-4,25 (м, 3H), 2,26-2,48 (м, 1H), 1,98-2,20 (м, 1H)	378	A
194	(S)-5-((метил(феніл)аміно)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,27 (ушир.с, 1H), 7,85-8,22 (м, 1H), 6,42-7,68 (м, 9H), 6,36 (ушир.с, 1H), 4,83 (ушир.с, 1H), 4,28-4,74 (м, 4H), 3,17-3,42 (м, 3H), 2,69 (с, 3H)	406	A
195	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,17-7,43 (м, 8H), 5,66 (с, 2H), 4,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,22-3,40 (м, 3H)	378	A

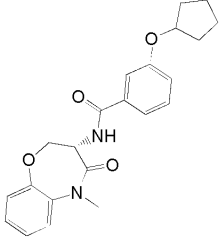
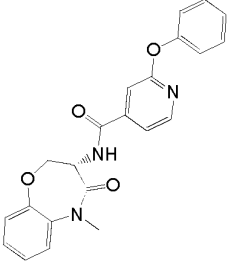
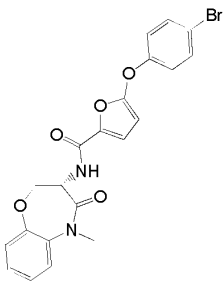
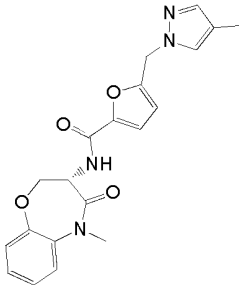
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
196	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,42 (ушир.с, 1H), 8,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22-7,45 (м, 4H), 6,93-7,02 (м, 2H), 4,78-4,88 (м, 1H), 4,59 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,24-4,47 (м, 3H), 3,32 (с, 3H)	384, 1	F
197	(S)-5-(2-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,26 (ушир.с, 1H), 10,12 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 6,96-7,48 (м, 9H), 6,34 (ушир.с, 1H), 4,78 (ушир.с, 1H), 4,29-4,63 (м, 2H), 4,02 (ушир.с, 2H)	381	A
198	(S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)оксазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,56 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,12-7,43 (м, 8H), 4,83 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,20-3,38 (м, 3H)	378	A
199	5-метил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) 8,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,98-7,39 (м, 3H), 6,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,97-5,40 (м, 1H), 4,51-4,85 (м, 1H), 3,94-4,47 (м, 3H), 3,64-3,94 (м, 1H), 3,44 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,21-2,42 (м, 3H), 2,05 (с, 2H), 1,63-1,95 (м, 2H), 1,18-1,41 (м, 2H)	385	A
200	(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,16-7,42 (м, 7H), 5,23 (з, 2H), 4,81 (дт, J=11,2, 7,9 Гц, 1H), 4,27-4,60 (м, 2H), 3,22-3,43 (м, 3H)	377	A
201	(S)-5-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,23 (ушир.с, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,43 (м, 4H), 6,91-7,16 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 4,72-4,97 (м, 1H), 4,27-4,63 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,15-3,43 (м, 3H)	395	A

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
202	(S)-5-(3-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,22 (з, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,58 (м, 2H), 6,94-7,22 (м, 6H), 6,43 (з, 1H), 4,71-4,94 (м, 1H), 4,37-4,54 (м, 2H), 4,02 (с, 2H)	381	A
203	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,38 (м, 8H), 6,95 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=11,7, 8,1 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=11,7, 10,0 Гц, 1H), 4,37(дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,30 (с, 3H)	393	A
204	(S)-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (немає, 1H), 7,99 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,79(д, J=1,01 Гц, 1H), 7,00-7,59 (м, 8H), 5,25 (с, 2H), 4,81 (дт, J=8,02, 11,24 Гц, 1H), 4,32-4,57 (м, 2H), 3,32 (д, J=4,29 Гц, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 9,83 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,89-8,13 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,69-7,57 (м, 7H), 5,76 (з, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,23-4,50 (м, 1H), 2,61-2,84 (м, 2H), 2,13-2,37 (м, 2H)	379	A
206	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 7,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,97-7,41 (м, 6H), 5,76 (з, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,81 (дт, J=11,2, 7,9 Гц, 1H), 4,21-4,59 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)	391	A
207	(S)-5-(4-метилбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,95-14,91 (м, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H), 7,08-7,52 (м, 7H), 4,80 (дт, J=10,5, 7,1 Гц, 1H), 4,35-4,64 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 2,51 (с, 3H)	364	A

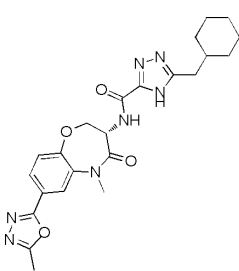
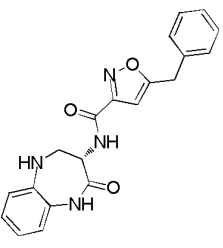
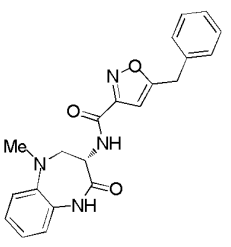
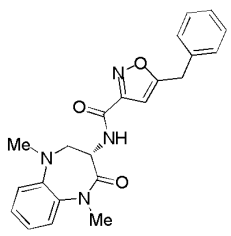
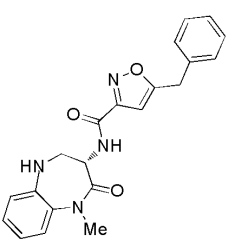
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
208	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 14,13-14,72 (м, 1H), 8,31-8,77 (м, 1H), 6,82-7,66 (м, 8H), 4,83 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,29-4,72 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,10-3,45 (м, 3H), 2,27 (с, 3H)	392	A
209	(S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 14,08-14,88 (м, 1H), 8,48 (ушир.с, 1H), 6,84-7,75 (м, 8H), 4,83 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,60 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,00-3,47 (м, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 14,09-14,89 (м, 1H), 8,50 (ушир.с, 1H), 6,75-7,62 (м, 8H), 4,83 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,60 (т, J=10,6 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,32 (с, 3H)	396	A
211	(S)-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,72 (с, 1H), 8,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07-7,65 (м, 8H), 5,68 (с, 2H), 4,87 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 3,21-3,41 (м, 3H)	396	A
212	(S)-5-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,93-15,01 (м, 1H), 8,22-8,73 (м, 1H), 7,66 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,06-7,45 (м, 6H), 4,74-5,11 (м, 1H), 4,54-4,70 (м, 1H), 4,42 (дд, J=7,58, 9,85 Гц, 1H), 3,14-3,46 (м, 3H)	412	A
213	(S)-1-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,14-7,51 (м, 7H), 5,23 (з, 2H), 4,83 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,28-4,64 (м, 2H), 3,26-3,39 (м, 3H)	411	A

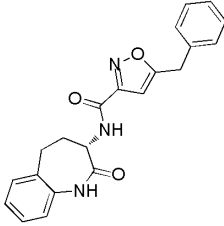
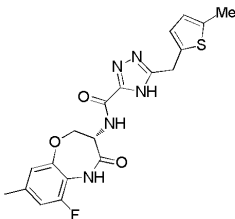
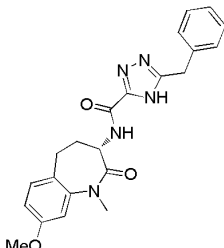
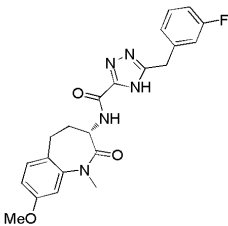
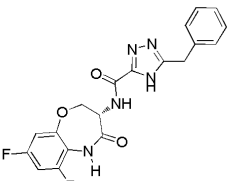
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
214	(S)-1-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 8,70 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10-7,52 (м, 6H), 5,66 (с, 2H), 4,88 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 3,22-3,40 (м, 3H)	412	A
215	(S)-5-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) 13,21 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,06-7,51 (м, 5H), 6,37 (д, J=1,8 Гц, 2H), 4,84 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,31-4,67 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,18-3,41 (м, 3H)	411	A
216	(S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-фенокси бензамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,06 (с, 1H), 8,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,09-7,24 (м, 6H), 7,01-7,06 (м, 2H), 4,81-4,93 (м, 1H), 4,50 (дд, J=11,5, 10,6 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,6, 7,0 Гц, 1H)	375	A
217	(S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пентил-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,01 (ушир.с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10-7,18 (м, 4H), 6,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,76-4,83 (м, 1H), 4,39-4,49 (м, 2H), 2,60 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,59 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,19-1,36 (м, 4H), 0,86 (т, J=6,9 Гц, 3H)	343	A
218	(S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(феніламіно) бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,06 (з, 1H), 8,57 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,33 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,20-7,29 (м, 3H), 7,11-7,19 (м, 4H), 7,09 (д, J=7,58 Гц, 2H), 6,86 (т, J=7,20 Гц, 1H), 4,84-4,93 (м, 1H), 4,47-4,57 (м, 1H), 4,38-4,46 (м, 1H)	374	A

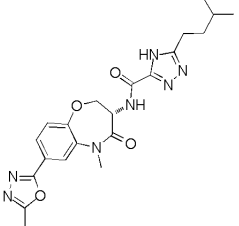
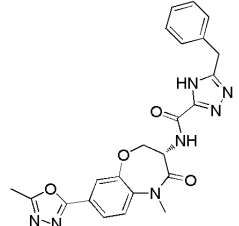
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
219	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-феноксифуран-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,44 (д, 1H), 7,51 (дд, J=1,77, 7,83 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,08 Гц, 2H), 7,23-7,36 (м, 3H), 7,22 (д, J=3,54 Гц, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 5,88 (д, J=3,54 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=8,08, 11,62 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=9,85, 11,62 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=7,71, 9,98 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H)	379	A
220	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(піридин-2-ілокси)бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,73 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=1,26, 4,80 Гц, 1H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,63 (т, J=1,89 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,34 (дд, 2H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,13-7,18 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,34 Гц, 1H), 4,92 (дт, J=8,12, 11,81 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=9,98, 11,75 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,71, 9,98 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H)	390	A
221	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(морфоліно метил)бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,77 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,96 (ушир.с, 2H), 7,56-7,72 (м, 2H), 7,54 (дд, J=1,76, 7,78 Гц, 1H), 7,22-7,39 (м, 3H), 4,94 (дт, J=8,22, 11,67 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=9,91, 11,67 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=7,91, 9,91 Гц, 1H), 4,36 (ушир.с, 1H), 3,79-4,04 (м, 2H), 3,59-3,77 (м, 3H), 3,32 (ушир.с, 5H)	396	A
222	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(3-(трифторметил) фенокси) бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,78 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,61-7,69 (м, 1H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,55 (д, J=5,52 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,51 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,76 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 4,91 (дт, J=8,16, 11,80 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=10,04, 11,80 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,78, 9,79 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H)	457	A

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
223	(S)-3-(циклопентилокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=1,76, 7,78 Гц, 1H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,32 (т, J=2,51 Гц, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,10 (дт, J=1,98, 7,59 Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 1H), 4,84-4,90 (м, 1H), 4,58 (дд, J=9,91, 11,67 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,78, 9,79 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 1,84-1,99 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 3H), 1,53-1,65 (м, 2H)	381	A
224	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2-феноксиізонікотинамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,03 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,05 Гц, 1H), 7,47-7,55 (м, 2H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,21-7,27 (м, 2H), 7,13-7,19 (м, 2H), 4,91 (дт, J=7,99, 11,81 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=10,11, 11,62 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=7,83, 9,85 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H)	390	A
225	(S)-5-(4-бромфенокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,47 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,52 (дд, J=1,76, 7,78 Гц, 1H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,23 (q, J=2,76 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 5,96 (д, J=3,76 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=8,16, 11,80 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=10,04, 11,54 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=7,78, 9,79 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,08 (с, 1H)	459	A
226	(S)-5-((4-метил-1H-піразол-1-іл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,48 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,52 (дд, J=1,89, 7,71 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,15 (д, J=3,54 Гц, 1H), 6,51 (д, J=3,54 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,84 (дт, J=8,27, 11,75 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=9,85, 11,62 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=7,71, 9,73 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,00 (с,	381	A

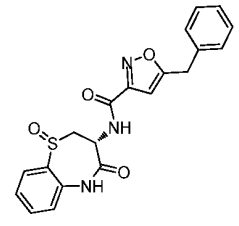
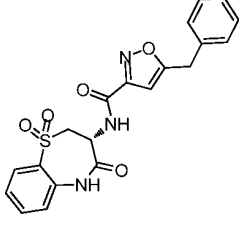
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
			2H)		
227	(S)-5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59 (д, J=8,28 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,52 (дд, J=1,76, 7,78 Гц, 1H), 7,20-7,42 (м, 7H), 5,74 (с, 2H), 4,87 (дт, J=8,03, 11,54 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=10,04, 11,54 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,91, 9,91 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,27 Гц, 1H)	412	A
228	(S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,41 (д, J=7,78 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,51 (дд, J=1,88, 7,65 Гц, 1H), 7,38 (д, J=4,52 Гц, 3H), 7,29-7,37 (м, 4H), 7,27 (тд, J=1,88, 7,84 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=7,87, 11,36 Гц, 1H), 4,54-4,64 (м, 1H), 4,45 (дд, J=7,78, 9,79 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,08 (с, 1H)	394	A
229	(S)-2-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіазол-4-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,10 (д, 1H), 7,51 (дд, J=1,76, 7,78 Гц, 1H), 7,20-7,36 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 4,84 (дт, J=7,91, 11,54 Гц, 1H), 4,47-4,56 (м, 1H), 4,41 (дд, J=7,91, 9,91 Гц, 1H), 2,60 (т, J=7,65 Гц, 2H), 1,57 (дт, J=7,59, 14,93 Гц, 2H), 1,29 (дкв, J=7,34, 14,87 Гц, 2H), 0,89 (т, J=7,40 Гц, 3H)	472 474	A
230	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(п-толілокси) бензамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,72 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 7,20-7,25 (м, 3H), 7,17 (дд, J=1,63, 8,16 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,53 Гц, 2H), 4,90 (дт, J=8,06, 11,73 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=10,04, 11,80 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=7,91, 9,91 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)	403	A

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
231	((S)-5-(циклогексилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,17 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 4,50 (дд, J=9,9, 7,3 Гц, 1H), 3,39 (з, 3H), 2,61-2,68 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 0,90-1,76 (м, 11H)	466, 3	F
232	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ = 8,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21-7,48 (м, 6H), 7,07-7,17 (м, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,55 (з, 1H), 5,30 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,59 (дт, J=11,7, 7,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,47-3,69 (м, 2H), 3,14 (т, J=7,2 Гц, 1H).	363	F
233	(S)-5-бензил-N-(1-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ = 9,90 (с, 1H), 8,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-7,45 (м, 9H), 6,56 (с, 1H), 4,51 (дт, J=12,1, 7,3 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,65 (дд, J=11,9, 10,1 Гц, 1H), 3,17-3,31 (м, 1H), 2,74 м.д. (с, 3H)	377	F
234	(S)-N-(1,5-диметил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400МГц): δ = 13,17 (ушир.с, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89-7,56 (м, 8H), 6,33 (с, 1H), 4,35-4,67 (м, 1H), 3,92 (з, 2H), 3,49 (т, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,69 (с, 1H), 2,26 м.д. (с, 3H)	404	F
235	(S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400МГц): δ = 8,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22-7,44 (м, 6H), 7,07-7,17 (м, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=11,7, 7,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,47-3,69 (м, 2H), 3,33 м.д. (с, 3H)	377	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
236	(S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,93 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,40 (м, 7H), 7,11-7,19 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,27-4,48 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,63-2,83 (м, 2H), 2,17-2,39 (м, 2H)	362, 0	F
237	(S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((5-метил тіофен-2-іл)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,53 (ушир.с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,49 (ушир.с, 1H), 6,97-7,03 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,61-6,65 (м, 1H), 4,85 (дт, J=11,4, 7,6 Гц, 1H), 4,63 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,1, 7,3 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)	416, 2	F
238	(S)-5-бензил-N-(8-метокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 14,35 (ушир.с, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H) 7,23-7,33 (м, 6H) 6,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=8,28, 2,26 Гц, 1H) 4,31-4,44 (м, 1H) 4,12 (ушир.с, 2H) 3,79 (с, 3H) 3,31 (с, 3H) 2,56-2,68 (м, 2H) 2,25-2,40 (м, 1H) 2,14 (с, 1H)	406, 2	H
239	(S)-5-(3-фторбензил)-N-(8-метокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 14,31 (ушир.с, 1H), 8,21 (ушир.с, 1H) 7,37 (q, J=7,4 Гц, 1H) 7,25 (д, J=8,5 Гц, 1H) 7,03-7,19 (м, 3H) 6,93-7,03 (м, 1H) 6,84 (дд, J=8,28, 2,26 Гц, 1H) 4,27-4,43 (м, 1H) 4,15 (ушир.с, 2H) 3,79 (с, 3H) 3,31 (с, 3H) 2,59-2,71 (м, 2H) 2,32 (д, J=8,03 Гц, 1H) 2,08 (с, 1H)	424, 2	H
240	(S)-5-бензил-N-(6,8-дифтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,45 (ушир.с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,46 (ушир.с, 1H), 7,20-7,37 (м, 6H), 7,04 (дт, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 4,90 (дт, J=11,2, 7,5 Гц, 1H), 4,67 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H).	400, 2	H

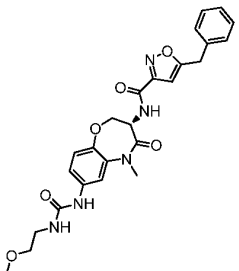
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
241	(S)-5-ізопентил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,16 (ушир.с, 1H), 8,33-8,45 (м, 1H), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,5, 7,8 Гц, 1H), 4,69 (т, J=11,7 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=9,6, 7,6 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,73 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,50-1,63 (м, 3H), 0,91 (д, J=6,3 Гц, 6H).	440, 2	H
242	(S)-5-бензил-N-(5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,41 (ушир.с, 1H), 8,53 (ушир.с, 1H), 7,91 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22-7,36 (м, 5H), 4,89 (дт, J=11,6, 7,9 Гц, 1H), 4,71 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).	460, 2	F

Наступні сполуки одержували шляхом вказаного способу окислення.

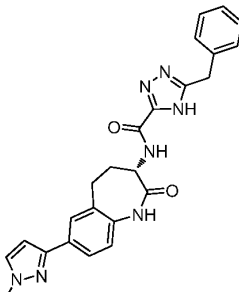
243	5-бензил-N-((3R)-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ = 10,34 (ушир.с, 1H), 9,24-8,70 (м, 1H), 7,87-7,52 (м, 2H), 7,48-7,12 (м, 6H), 6,53 (с, 1H), 4,88-4,55 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,03 (дд, J=7,6, 14,4 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=11,0, 14,5 Гц, 1H)	396	C
244	(R)-5-бензил-N-(1,1-діоксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (MeOH-d ₄) 8,06 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48-7,68 (м, 1H), 7,15-7,45 (м, 8H), 6,41 (с, 1H), 4,97 (дд, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 4,10-4,31 (м, 2H), 3,89-4,07 (м, 2H)	412	B

5 Наступні сполуки одержували шляхом ацилювання або додавання ізоціанату відповідного аміну із застосуванням вказаного способу.

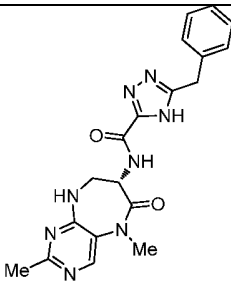
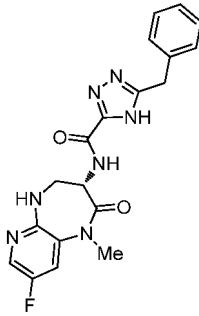
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) +	Спо сіб
245	(S)-метил (3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)карбамат		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,80 (с, 1H), 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 6H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,83 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,49-4,56 (м, 1H), 4,35 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,26 (с, 3H).	451,2	J
246	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1-метил-1H-піразол-4-карбоксамідо)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,96 (с, 1H), 8,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,87 (дт, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 4,51-4,58 (м, 1H), 4,38 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).	501,4	J
247	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(N-метилацетамідо)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,87 (д, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H), 7,24-7,38 (м, 7H), 6,54 (с, 1H), 4,88 (дт, J=11,5, 8,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,41-4,47 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,18 (ушир.с, 3H), 1,83 (ушир.с, 3H).	449,2	J
248	(S)-5-бензил-N-(7-(3-метоксипропанамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,12 (с, 1H), 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,26-7,43 (м, 6H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 4,49-4,57 (м, 1H), 4,33-4,39 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,62 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,27 (з, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,55 (т, 2H).	479,2	J
249	(S)-5-бензил-N-(7-(3-етилуреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,58 (з, 1H), 7,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 5H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 6,55 (з, 1H), 6,17 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,79-4,87 (м, 1H), 4,46-4,53 (м, 1H), 4,33 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,07-	464,3	G

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) +	Спо сіб
			3,15 (м, 2H), 1,05 (т, 3H).		
250	(S)-5-бензил-N-(7-(3-(2-метоксиетил)уреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,56 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,25-7,39 (м, 5H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,26 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 4,46-4,53 (м, 1H), 4,33 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,37-3,40 (м, 2H), 3,24-3,29 (м, 8H).	494,4	G

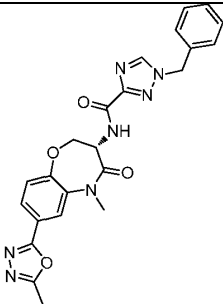
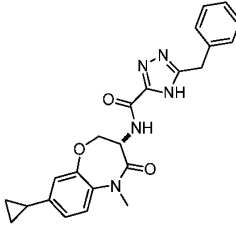
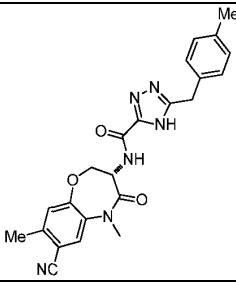
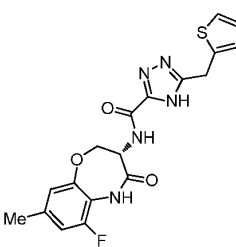
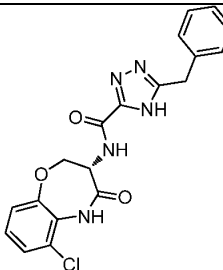
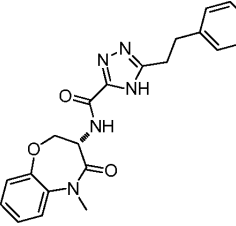
Наступні сполуки одержували шляхом конденсації за Сузукі із застосуванням вказаного способу.

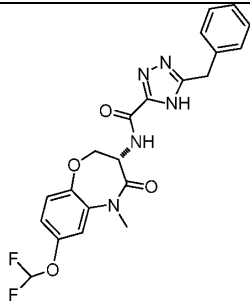
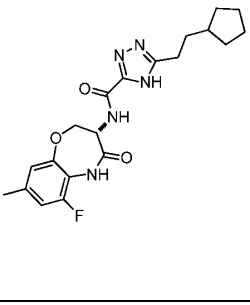
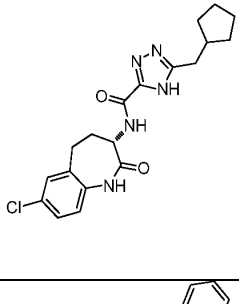
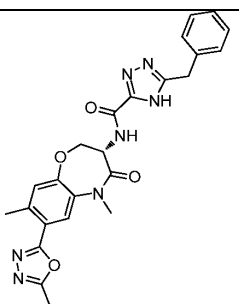
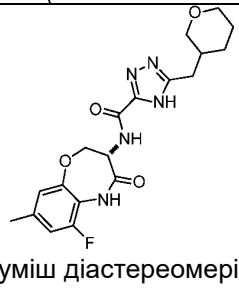
251	(S)-5-бензил-N-(7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,12-2,42 (м, 2H) 2,78 (м, 2H) 3,88 (с, 3H) 4,11 (ушир.с, 2H) 4,37 (дт, J=11,43, 7,93 Гц, 1H) 6,68 (д, J=2,27 Гц, 1H) 7,05 (д, J=8,08 Гц, 1H) 7,18-7,39 (м, 5H) 7,68 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1H) 7,74 (дд, J=8,84, 2,02 Гц, 2H) 8,22 (ушир.с, 1H) 10,03 (с, 1H).	442	I
-----	--	--	--	-----	---

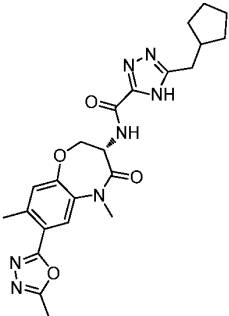
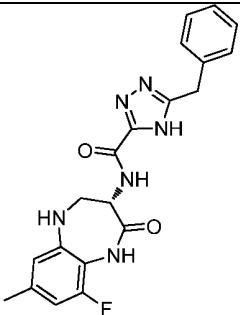
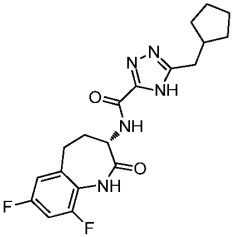
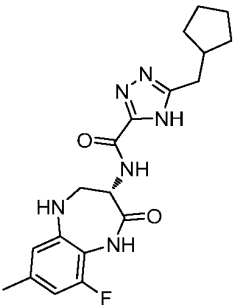
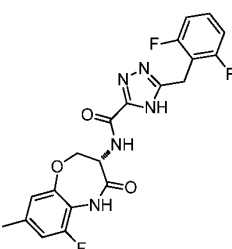
5 Наступні сполуки одержували шляхом конденсації відповідних аміну і кислоти із застосуванням вказаного способу.

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) +	Спо сіб
252	(S)-5-бензил-N-(2,5-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,45 (ушир.с, 1H), 8,37 (ушир.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,15-7,40 (м, 5H), 4,68 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,13 (ушир.с, 2H), 3,57-3,67 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,38 (с, 3H)	393	F
253	(S)-5-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,40 (ушир.с, 1H), 8,37 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,22-7,38 (м, 5H), 6,44 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,72 (ддд, J=11,5, 6,9, 4,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,74 (ддд, J=11,0, 6,7, 4,5 Гц, 1H), 3,44-3,55 (м, 1H), 3,29 (с, 3H)	396	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
254	(S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,38-8,66 (м, 1H), 7,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,02-7,60 (м, 7H), 4,85 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,18-3,43 (м, 3H)	456/ 458	H
255	(S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,12-7,47 (м, 8H), 5,12 (ушир.с, 1H), 4,63-4,82 (м, 1H), 4,32 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,48 (с, 3H)	444	I
256	((S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(2-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 14,49 (немає, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,28-8,68 (м, 1H), 6,73-7,53 (м, 6H), 4,84 (дт, J=11,1, 7,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J=10,6 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=10,1, 7,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,30 (с, 3H)	414	H
257	(S)-5-бензил-N-(8-(дифторметокси)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 14,37 (ушир.с, 1H), 8,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,38 (м, 8H), 4,85 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J=10,9 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,30 (с, 3H)	444	F
258	(S)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		HA	466	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
259	(S)-1-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		Дуже широкі сигнали, що спостерігаються при ¹ H ЯМР у ДМСО-d ₆ .	460	F
260	(S)-5-бензил-N-(8-циклопропіл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,34 (ушир.с, 1H), 8,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22-7,61 (м, 7H), 6,84-7,03 (м, 1H), 4,08-5,08 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 0,58-1,46 (м, 5H)	418	H
261	(S)-N-(7-ціано-5,8-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,31 (ушир.с, 1H), 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,14 (м, 4H), 4,86 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)	431	H
262	(S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,56 (ушир.с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,53 (ушир.с, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 6,87-7,03 (м, 3H), 6,48-6,59 (м, 1H), 4,85 (дт, J=11,4, 7,6 Гц, 1H), 4,63 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,1, 7,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,30 (с, 3H)	402	F
263	(S)-5-бензил-N-(6-хлор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,01 (ушир.с, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H), 7,17-7,48 (м, 9H), 4,81 (дт, J=11,3, 7,9 Гц, 1H), 4,66 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H)	399	H
264	(S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-фенетил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,18 (ушир.с, 1H), 8,37 (ушир.с, 1H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,11-7,40 (м, 8H), 4,79-4,90 (м, 1H), 4,54-4,63 (м, 1H), 4,39-4,48 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 4H)	392	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
265	(S)-5-бензил-N-(7-(дифторметокси)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,35 (ушир.с, 1H), 8,43 (ушир.с, 1H), 7,06-7,49 (м, 9H), 4,86 (дт, J=11,3, 8,0 Гц, 1H), 4,55-4,68 (м, 1H), 4,35-4,47 (м, 1H), 4,13 (ушир.с, 2H), 3,32 (с, 3H)	444	F
266	(S)-5-(2-циклопентилетил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,24 (ушир.с, 1H), 10,01 (ушир.с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 6,99 (дд, J=10,7, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,1, 7,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J=10,6 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=10,1, 7,3 Гц, 1H), 2,74 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,66-1,79 (м, 6H), 1,44-1,62 (м, 5H)	402	F
267	(S)-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(циклопентилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,09 (с, 1H), 8,25 (ушир.с, 1H), 7,45 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 3,09-3,56 (м, 2H), 2,24 (дт, J=15,1, 7,5 Гц, 2H), 1,37-1,86 (м, 5H), 1,01-1,34 (м, 3H)	388	H
268	(S)-5-бензил-N-(5,8-диметил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,29-8,63 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,09-7,52 (м, 7H), 4,90 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,67 (ушир.с, 1H), 4,46 (дд, J=9,9, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (ушир.с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,54-2,68 (м, 6H)	474	F
269	N-((S)-6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід	 (Суміш діастереомерів)	Складний ¹ H ЯМР через присутність суміші діастереоізомерів	404	F

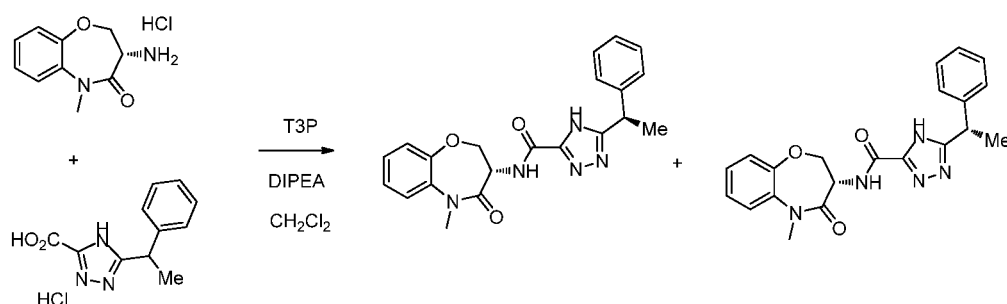
Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
270	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(5,8-диметил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,26-8,44 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,90 (дт, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,66 (ушир.с, 1H), 4,48 (дд, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,72 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,58-2,65 (м, 6H), 2,19-2,30 (м, 1H), 1,43-1,80 (м, 8H)	466	A
271	(S)-5-бензил-N-(9-фтор-7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,38 (ушир.с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,29 (ушир.с, 1H), 7,20-7,40 (м, 5H), 6,41-6,55 (м, 2H), 6,12 (ушир.с, 1H), 4,62 (ддд, J=10,4, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,65-3,71 (м, 2H), 2,19 (с, 3H)	395	F
272	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(7,9-дифтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,10 (ушир.с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,25 (ушир.с, 1H), 7,23-7,37 (м, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J=11,2, 7,9 Гц, 1H), 2,76-2,85 (м, 2H), 2,72 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,40-2,49 (м, 1H), 2,20-2,34 (м, 2H), 1,49-1,75 (м, 6H), 1,15-1,27 (м, 2H)	390	F
273	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(9-фтор-7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,94 (ушир.с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,46 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 4,64 (ддд, J=10,5, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=11,0, 3,8 Гц, 1H), 3,42-3,50 (м, 1H), 2,75 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,23-2,36 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,48-1,77 (м, 6H), 1,16-1,30 (м, 2H)	387	F
274	(S)-5-(2,6-дифторбензил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,46 (ушир.с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,39 (ушир.с, 1H), 7,41 (кв, J=7,5 Гц, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 6,99 (д, J=10,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,84 (дт, J=11,2, 7,6 Гц, 1H), 4,57-4,68 (м, 1H), 4,44 (дд, J=10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,15 (ушир.с, 2H), 2,30 (с, 3H)	432	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+ H) ⁺	Спо сіб
275	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,45 (ушир.с, 1H), 8,50 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 3H), 4,90 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,68 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,69 (с, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-дифторбензил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,40 (ушир.с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,34 (ушир.с, 1H), 7,13-7,33 (м, 3H), 6,99 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,85 (дт, J=11,3, 7,5 Гц, 1H), 4,55-4,69 (м, 1H), 4,45 (дд, J=10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,18 (ушир.с, 2H), 2,30 (с, 3H)	432	F
277	(S)-5-бензил-N-(9-фтор-8-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,95 (с, 1H), 6,96-7,41 (м, 8H), 4,26-4,50 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,67-2,98 (м, 3H), 2,15-2,35 (м, 4H)	394	H
278	(S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,20 (ушир.с, 1H), 8,42 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 4,67 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,25 (дт, J=15,0, 7,6 Гц, 1H), 1,47-1,75 (м, 6H), 1,14-1,29 (м, 2H)	452	H
279	(S)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-фенокси піколінамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,67 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,29-7,07 (м, 10H), 5,04 (м, 1H), 4,29-4,49 (м, 2H), 2,62-2,93 (м, 3H), 2,25 (с, 3H)	472	H

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
280	(S)-5-бензил-N-(8-метокси-5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,88 (с, 1H), 7,12-7,43 (м, 6H), 4,91 (с, 1H), 4,61-4,73 (м, 1H), 4,46-4,57 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,58 (с, 3H)	490	A
281	(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,53 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,36 (м, 6H), 4,91 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,68-4,75 (м, 1H), 4,51 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,44 (с, 3H)	460	F
282	((S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,92 (дт, J=11,5, 7,7 Гц, 1H), 4,67-4,76 (м, 1H), 4,52 (дд, J=9,8, 7,5 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,72 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,24 (дт, J=15,2, 7,6 Гц, 1H), 1,45-1,73 (м, 6H), 1,14-1,25 (м, 2H)	452	F
283	(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(піридин-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 14,43 (ушир.с, 1H), 8,67-8,71 (м, 1H), 8,49 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,00-8,09 (м, 2H), 7,92 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,21-7,41 (м, 7H), 4,91 (дт, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 4,60-4,69 (м, 1H), 4,46 (дд, J=9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,40 (с, 3H)	455	F
284	(S)-5-бензил-N-(6,8-дифтор-7-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 10,09 (ушир.с, 1H), 8,49 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,19-7,38 (м, 5H), 7,02 (дд, J=9,8, 1,5 Гц, 1H), 4,87 (дт, J=11,3, 7,5 Гц, 1H), 4,64 (т, J=10,7 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=10,0, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,15 (с, 3H)	414	F

Пр.	Назва	Структура	¹ H ЯМР	MS (M+H) ⁺	Спо сіб
285	(S)-N-(7-хлор-9-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(циклопентилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід		¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 14,14 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,36 (дт, J=11,3, 7,9 Гц, 1H), 2,62-2,88 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 2H), 1,44-1,78 (м, 6H), 1,10-1,29 (м, 2H)	406/ 408	F

Приклад 286



3 використанням способу, описаного в прикладі 12 (S)-3-аміно-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он гідрохлорид (220 мг, 0,96 ммоль) піддавали взаємодії з гідрохлоридом 5-(1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (256 мг, 1,0 ммоль) із одержанням N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (330 мг, 89 %-вий вихід) у вигляді суміші 2-х діастереоізомерів. Розділення 2-х діастереоізомерів здійснювали із застосуванням рідинної хроматографії Gilson LC, елюючи сумішню 20:80 EtOAc/гексан із 0,1 % DEA. 2 діастереоізомери були розділені з діастереоізомерним надлишком >99 % і виходом 138 мг кожного.

N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((S)-1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,46 (ушир.с, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,08-7,45 (м, 8H), 4,84 (дд, J=11,2, 8,0 Гц, 1H), 4,52-4,72 (м, 1H), 4,25-4,49 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,63 (д, J=7,3 Гц, 3H). MS (m/z) 392 (M+H⁺).

N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((R)-1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,45 (ушир.с, 1H), 7,51 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,12-7,42 (м, 9H), 4,76-4,94 (м, 1H), 4,53-4,70 (м, 1H), 4,28-4,49 (м, 2H), 3,26-3,42 (м, 3H), 1,63 (д, J=7,3 Гц, 3H). MS (m/z) 392 (M+H⁺).

Фармацевтичні композиції

Приклад А

Таблетки одержували із застосуванням звичайних способів і склад був наступним:

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Сполука	5 мг
Мікрокристалічна целюлоза	100 мг
Лактоза	100 мг
Натрію крохмаль гліколят	30 мг
Стеарат магнію	2 мг
Усього	237 мг

Приклад В

Капсули одержували із застосуванням звичайних способів і склад був наступним:

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Сполука	15 мг
Сухий крохмаль	178 мг
Стеарат магнію	2 мг

Всього

195 мг

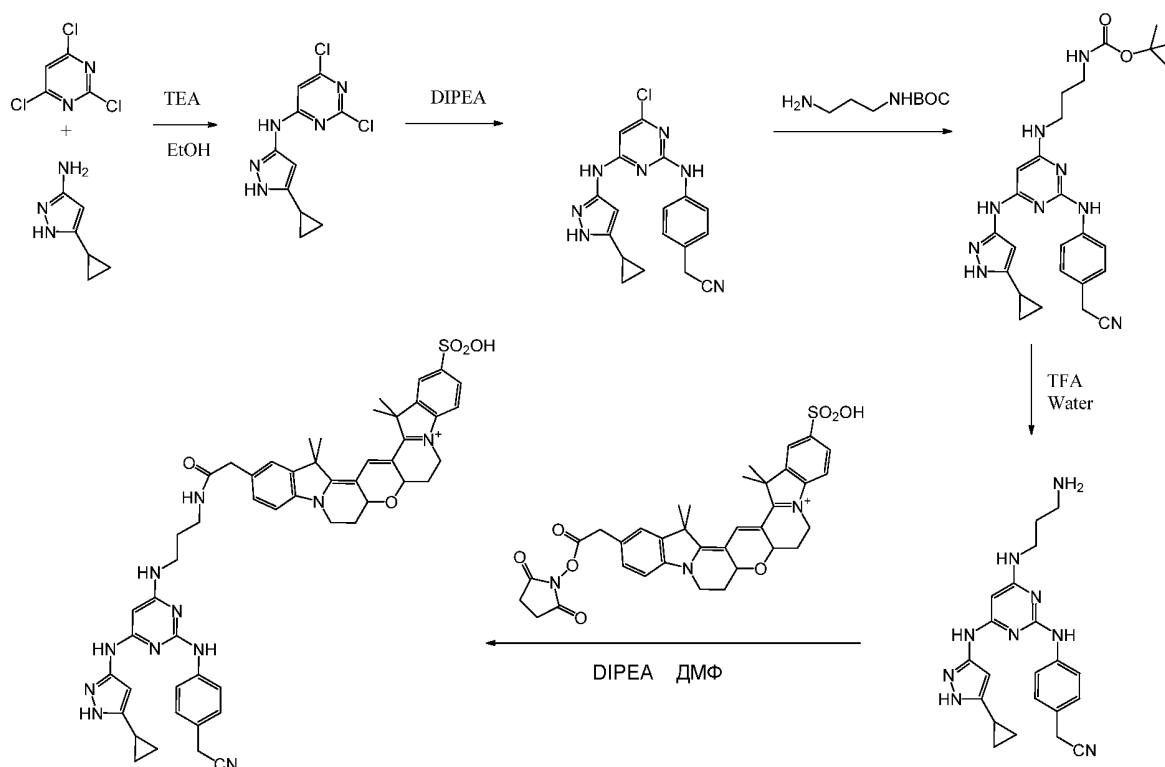
Біологічні дослідження:

Біологічні дослідження *in vitro*

Аналіз зв'язування на основі флуоресцентної поляризації був розроблений для кількісної взаємодії нових тестованих сполук на АТФ-зв'язуючій кишені RIP1 шляхом конкуренції з флуоресцентно міченим АТФ-конкурентним лігандом. GST-RipK1 (1-375) очищали з бакуловірусної системи експресії, і використовували при кінцевій аналітичній концентрації, що становить 10 нМ. Флуоресціюючий мічений ліганд (14-(2-([3-({2-([4-(ціанометил)феніл)аміно}-6-[(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно]-4-піримідиніл)аміно)пропіл)аміно}-2-оксоетил)-16,16,18,18-тетраметил-6,7,7а, 8а, 9,10,16,18-октагідробензо[2'',3'']індолізино[8'',7'':5',6']пірано[3',2':3,4]піридо[1,2-а]індол-5-ій-2-сульфонат (одержаний описаним нижче способом) використовували при кінцевій аналітичній концентрації, що становить 5 нМ. Як фермент, так і ліганд готували в розчинах у 50 мМ HEPES, рН 7,5, 10 мМ NaCl, 50 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT і 0,02 % CHAPS. Тестовані сполуки одержували в чистому ДМСО, і 100 нл розподіляли в окремі лунки багатолункового планшету. Потім 5 мкл GST-RipK1 (1-375) додавали до досліджуваних сполук при подвоєній аналітичній кінцевій концентрації, і інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після інкубації 5 мкл розчину міченого флуоресціюючого ліганду додавали до кожного реакційного розчину при подвоєній кінцевій аналітичній концентрації, і інкубували при кімнатній температурі протягом не менше 15 хвилин. Нарешті, зразки прочитували на приладі, здатному вимірювати флуоресцентну поляризацію. Інгібування досліджуваної сполуки виражали у відсотках (%) інгібування внутрішніх аналітичних контролів. Для досліджень залежності концентрація-відповідь, нормалізовані дані вирівнювали, і значення рІC₅₀ визначали застосуванням звичайних методів. Для визначення середнього значення, значення рІC₅₀ усереднювали протягом як мінімум 2 експериментів.

Як визначено із застосуванням вказаного вище способу, сполуки за прикладами 1-286 показували значення рІC₅₀ у діапазоні близько 5,0-9,0. Наприклад, сполуки за прикладами 12, 91, 102, 161, 163 і 169 інгібують кіназу RIP1 у вказаному вище способі при середньому рІC₅₀ близько 7,6, 7,6, 7,8, 7,9, 7,9 і 7,2 відповідно. Результатом подальшого дослідження була незначна зміна вказаного середнього рІC₅₀ для цих сполук (приклад 161 (7,7) і приклад 169 (7,3)).

Одержання (14-(2-([3-({2-([4-(ціанометил)феніл)аміно}-6-[(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно]-4-піримідиніл)аміно)пропіл)аміно}-2-оксоетил)-16,16,18,18-тетраметил-6,7,7а, 8а, 9,10,16,18-октагідробензо[2'',3'']індолізино[8'',7'':5',6']пірано[3',2':3,4]піридо[1,2-а]індол-5-ій-2-сульфонату
ТФО, вода



Розчин 2,4,6-трихлорпіримідину (Alfa, 12,25 г, 66,8 ммоль), 3-аміно-5-циклопропіл-1Н-піразолу (Fluorochem 8,23 г, 66,8 ммоль) і триетиламіну (11,2 мл, 80,4 ммоль) в етанолі (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин в атмосфері аргону (балон). Розчинник видаляли у вакуумі, і неочищений продукт розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали водою і сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували із одержанням твердої речовини бежевого кольору. Чистий продукт одержували у вигляді білої кристалічної твердої речовини після перекристалізації з ацетонітрилу. Можна було одержати другу порцію. З двох серій, виконаних в аналогічних умовах, 29,0 г (88 %) 2,6-дихлор-N-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)піримідин-4-амін. Продукт містив ~10 % ацетонітрилу, але все одно був використаний на наступній стадії.

Суспензію (5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-(2,6-дихлор-піримідин-4-іл)аміну (25,8 г, 0,1 міль) і 4-амінофенілацетонітрилу (Alfa 13,91 г, 0,11 моль) у діізопропілетиламіні (Alfa, 342 мл) перемішували при 110 °С протягом 16 годин в атмосфері аргону (балон). Одержану смолисту суспензію розчиняли в DCM, промивали водою і сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Коли DCM зменшувався до невеликого об'єму, речовину залишали стояти, і продукт осаджувався з розчину. Після фільтрування і промивання DCM, одержували утворення 2-(4-((4-хлор-6-((5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл)ацетонітрилу у вигляді порошку бежевого кольору (10,6 г, 30,3 %).

Суміш {4-[4-хлор-6-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно]феніл}ацетонітрилу (1,54 г, 4,2 ммоль) і трет-бутил N-(2-амінопропіл) карбамату (Aldrich, 2,20 г, 12,6 ммоль, 3,0 екв) нагрівали при 115 °С протягом 16 годин в атмосфері аргону (балон). Одержану скловидну тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії (товщина кремнієвого шару щонайменше 25 см, елюент = DCM > 5 % MeOH у DCM). Відновлена первинна речовина є першою жовтою смугою для елюювання з колонки (елюент ~2 % MeOH у DCM), і продукт елюювали, коли друга жовта смуга перемістилася через колонку (елюент ~4 % MeOH у ДХМ). Смуту пурпурного кольору елюювали одразу після того, як майже весь продукт був елююваний. Оптимальним елюентом для ТШХ аналізу фракцій є суміш EtOAc/петролейний ефір. Первинні фракції продукту контаміновані мінімальною кількістю речовини з найбільшим R_f , тоді як кінцеві фракції продукту містять мінімальну кількість речовини з найкоротшим R_f . Тому лише середні фракції продукту об'єднували. Одержували трет-бутил(3-((2-((4-(ціанометил)феніл)аміно)-6-((5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл)аміно)пропіл)карбамат у вигляді піни жовтого кольору (0,7 г, 33,0 %).

Трет-бутил(3-((2-((4-(ціанометил)феніл)аміно)-6-((5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл)аміно)пропіл)карбамат (20 мг, 0,040 ммоль) розчиняли в розчині

крижаної води (0,1 мл) у трифтороцтовій кислоті (ТФО) (1,9 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і залишили в цілому на 2 години. Надлишок кислоти видаляли при зниженому тиску, і маслянистий залишок розтирали з декількома частинами сухого ефіру. Твердий залишок висушували при зниженому тиску. MS (m/z) 403 (M+H⁺). Аналітична C18 ВЕРХ показувала лише один основний компонент. Вихід 2-(4-((4-((3-амінопропіл)аміно)-6-((5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл)ацетонітрилу оцінювали близько 98 %.

Сіль трифтороцтової кислоти 2-(4-((4-((3-амінопропіл)аміно)-6-((5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл)ацетонітрилу (3,2 мг, 6,18 мкмоль) і сіль трифтороцтової кислоти 14-{2-[(2,5-діоксо-1-піролідиніл)окси]-2-оксоетил}-16,16,18,18-тетраметил-6,7,7а, 8а, 9,10,16,18-октагідробензо[2",3"]індолізино[8",7":5',6']пірано[3',2':3,4]піридо[1,2-а]індол-5-ій-2-сульфонату (2,6 мг, 3,37 мкмоль) поміщали в 2 мл-ову пробірку Еппендорфа і додавали ДМФ (200 мкл). Суміш перемішували до того часу, поки вся тверда речовина не розчинилася, і потім суміш підлучували додаванням DIPEA (2 мкл, 0,011 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарювали насucho і повторно розчиняли в суміші ДМСО/MeOH (<1 мл), фільтрували (0,2 мкм) і переносили на препаративну колонку Phenomenex Jupiter C18 і елюювали з наступним градієнтом (А=0,1 % трифтороцтової кислоти у воді, В = 0,1 % ТФО/90 % ацетонітрилу/10 % води). Швидкість потоку = 10 мл/хв, АУ(ЕОП) = 20/10 (214 нм). Цільовий компонент елюювали у двох фракціях. Обидві фракції об'єднували і упарювали насucho з одержанням 1,4 мг 14-(2-{[3-(2-{[4-(ціанометил)феніл]аміно}-6-[(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)аміно]-4-піримідиніл)аміно]пропіл]аміно}-2-оксоетил)-16,16,18,18-тетраметил-6,7,7а, 8а, 9,10,16,18-октагідробензо[2",3"]індолізино[8",7":5',6']пірано[3',2':3,4]піридо[1,2-а]індол-5-ій-2-сульфонату.

Одержання GST-RipK1: His.GST.TEV.RIPK1 1-375

Ген RIPK1 [рецептор (TNFRSF)-взаємодіючий серин-треонін кіназа 1] клонували з кДНК надниркових залоз людини. Праймери розробляли із посиленням на послідовність NM_003804,3 з доданою направленою міткою CACC Kozak для клонування в рENTR/TEV/D-TOPO. Gateway® LR клонування використовували для сайт-специфічного рекомбінунування RIPK1 у 5',3'-напрямку до N-кінцевого HISGST, що міститься в цільовому векторі рDEST8-His.GST відповідно до протоколу, описаним Invitrogen. Стоп-кодон вводили після амінокислоти 375 за допомогою набору для мутагенезу QuikChange Stratagene відповідно до протоколу виробника і одержували рDEST8.His.GST.TEV.human RIPK1 1-375. Бакуловірус His.GST.Tev.human RIPK1 1-375 був створений із застосуванням системи Bac to Bac (Invitrogen) відповідно до вказівок виробника. Трансфекцію клітин комахи *Spodoptera frugiperda* (Sf9) виконували із застосуванням Eugene 6 (Roche) відповідно до протоколу виробника. Інфіковані бакуловірусом His.GST.TEV.human RIPK1 1-375 клітини комарів (BIIICs) готували в процесі синтезу бакуловірусу відповідно до роботи David Wasilko and S Edward Lee, TIPS: Titerless Infected Cells Preservation and Scale up, BioProcessing Journal Fall 2006 стор. 29-32. Клітини Sf9 20 л вирощували в безсироватковому середовищі SFX від HyClone, (HyClone Laboratories, 925 West 1800 South Logan, Utah 84321) при 27 °C в одноразових біореакторах зі щільністю посіву 8 × 10⁶ клітин/мл при швидкості гойдання 25 коливань на хвилину, повітряний потік від 18 до 22 у біореакторі реакторі (WAVE Bioreactor, System 20/50 EH). Клітини вирощували при 27 °C. Інфіковані бакуловірусом His.GST.TEV.human RIPK1 1-375 клітини комарів (BIIIC) використовували для інфікування Sf9 при щільності клітин 1,7-2,4×10⁶. 2 мл BIIIC (1(107 клітин/мл) додавали до клітин 20 л. Швидкість гойдання підвищували до 25 коливань на хвилину при інфікуванні. Збір здійснювали через 72 години після інфікування за допомогою Vialuge. Залишок зважували, одноразовий біореактор герметично закривали і заморожували при температурі -80 °C.

50 г клітинного залишку ресуспендували в 250 мл буферу для лізису (50 mM Tris, pH 7,5, 250 mM NaCl, 1 mM DTT і таблетки Complete Protease Inhibitor (1/50 мл, від Roche Diagnostics). Клітини піддавали лізису шляхом обробки ультразвуком на льоду, 3 × 30" при рівні потужності 4 з використанням великого зонду сонікатору Branson. Потім суспензію освітлювали центрифугуванням при 15000 об/хв протягом 30 хв при 4 °C. Лізат відділяли декантациєю від нерозчинного залишку, і пробу зв'язували з 10 мл глутатіон-агарози (Pierce) протягом 2 год. при 4 °C з обережним перевертанням "вверх дном". Потім гранули завантажували в колонку і промивали первинним буфером для лізису (відсутність інгібіторів протеази) і потім елюювали 20 mM відновленого глутатіону в 50 mM Tris, pH 8.

Фракції, ідентифіковані за допомогою SDS-PAGE як такі, що містять білок, що представляє інтерес, об'єднували (загальний об'єм 10 мл), концентрували до близько 5 мл і завантажували у 300 мл колонку SDX200 SEC (GE Healthcare), яка була врівноважена сумішшю 50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM DTT і 10 % гліцерину. Білок RIP1 елюювали у вигляді димеру з колонки

SEC.

Концентрацію білку визначали методом Бредфорда з використанням БСА як стандарту. Вихід складав 12,5 мг на 0,63 мг/мл. Чистота складала >95 %, що було визначене шляхом сканування ДСН-ПААГ-гелю, забарвленого барвником Кумассі.

5 Аналіз методом РХМС показував, що основний вид втратив N-кінцевий метіонін, піддався ацетилюванню і мав один фосфорильований сайт. Білок ділили на аліквоти і заморожували при -80 °С для використання за потреби.

Біологічне дослідження *in vivo*

10 Ефективність інгібіторів RIP1 може бути перевірена на мишах *in vivo* із застосуванням моделі TNF-залежного синдрому системної запальної реакції (Duprez, L., et al. 2011. Immunity 35(6):908-918). Модель може бути використана в тривалій терапії (використовуючи лише TNF внутрішньовенно), що призводить до припинення дослідження протягом ~7 годин (при методичних рекомендаціях IACUC у разі падіння температури), або короткочасної терапії (використовуючи TNF плюс інгібітор каспаз zVAD внутрішньовенно), яку необхідно припинити
15 протягом ~3 год. (при методичних рекомендаціях IACUC у разі падіння температури). TNF (або TNF/zVAD) індуковані прояви охоплюють падіння температури, продукування багаточисельних цитокінів (у тому числі IL-6, IL-1b, MIP1 β і MIP2) на периферії, запалення печінки і кишковика, і збільшення маркерів клітинної смерті (ЛДГ і КФ) і враження печінки (АСТ і АЛТ) у сироватці крові. Інгібування цих TNF (або TNF/zVAD) індукованих проявів може бути показане шляхом
20 перорального або інтраперитонеального попереднього введення доз вибраних сполук за цим винаходом.

Кожна досліджувана сполука випробовувалася на TNF/zVAD і TNF (у чистому вигляді) варіанті моделі. Наприклад, мишам (7 мишей у групі) перорально заздалегідь вводили дози носія або досліджуваної сполуки 50 мг/кг за 15 хвилин до внутрішньовенного введення миші
25 TNF (30 мкг/миша) і zVAD (0,4 мг/миша) одночасно. Зниження температури у мишей вимірювали за допомогою ректального зонду. Згідно протоколу IACUC дослідження припиняли, коли в контрольній групі температура знижувалася на 7 градусів. Типові дані, виражені залежно від часу, або на момент часу, відповідному 2,5 годинам, представлені на Фіг. 1А, 1В, 4А і 4В, відповідно. Всі дані представлені у вигляді: середнє значення \pm стандартна помилка середнього
30 значення. Дані для досліджуваних сполук у цій моделі представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад №	Доза (мг/кг)	% Інгібування
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85
163	10	73
176	30	34
190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

Окрім моделі TNF/zVAD, кожен сполуку також тестували на TNF (у чистому вигляді) моделі. Для TNF (у чистому вигляді) варіанті моделі мишам (7 мишей у групі) заздалегідь перорально
35 вводили дози носія або досліджуваної сполуки 50 мг/кг за 15 хвилин до внутрішньовенного введення миші TNF (30 мкг/миша). Приклад TNF (у чистому вигляді) моделі залежно від часу, і на момент часу, відповідному 6 годинам, можна бачити на Фіг. 2А, 2В, 5А і 5В, відповідно. Всі дані представлені як середнє \pm стандартна помилка середнього. Дані для тестованих сполук у цій моделі представлені у таблиці 3.

40

Таблиця 3

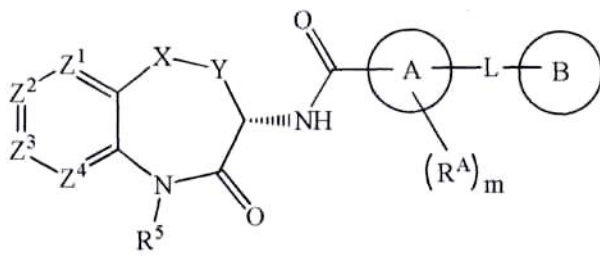
Приклад №	Доза (мг/кг)	% Інгібування
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

Біологічне дослідження клітини *in vitro*

- Ефективність інгібіторів RIP1 може бути перевірена *in vitro* на мишах із застосуванням клітин U937 моноцитарного лейкозу людини або клітин L929 фібросаркоми миші в дослідженні некроптозу (He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111). Клітини витримували в середовищі RPMI, доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки, 100 од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину. Для дослідження клітини суспендували в 5e5 клітин/мл у червоному середовищі RPMI, що не містить фенол, із додаванням 1 % фетальної бичачої сироватки, 100 од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину. Тридцять п'ять (35) мкл клітинної суспензії розподіляли на аликвоти на білий аналітичний мікропланшет із половинним об'ємом лунок. П'ять (5) мкл кожної QVD (кінцева концентрація 50 мкМ) або сполуки додавали до клітин і інкубували при 37 °C протягом від 30 хв до 1 год. Після інкубації до клітин додавали 5 мкл TNF α (кінцева концентрація 100 нг/мл), і зразки інкубували протягом ночі. Наступного дня визначали клітинні рівні АТФ за допомогою набору Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability kit (що поставляється фірмою Promega Corporation, Madison, Wisconsin, США). Наприклад, клітини L929 (Фіг. 3A) або U937 (фиг.3B) обробляли носієм або 10 мкМ сполуки за прикладом 77. Наприклад, клітини L929 (Фіг. 6A) або U937 (Фіг. 6B) обробляли носієм або вказаними концентраціями сполуки за прикладом 161. Життєздатність вимірювали за кількісними клітинними рівнями АТФ із застосуванням набору Cell Titer-Glo kit. Усі дані представлені у вигляді: середнє значення \pm стандартне відхилення від середнього значення.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що відповідає формулі (I):



, (I)

де:

- X є O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) або N(CH₃);
 Y є CH₂ або CH₂CH₂;
 Z¹ є N, CH або CR¹;
 Z² є CH або CR²;
 Z³ є N, CH або CR³;
 Z⁴ є CH або CR⁴;
 R¹ є фтором або метилом;
 один із R² і R³ являє собою галоген, ціано, (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, гідроксил, B(OH)₂, -COOH, галоген(C₁-C₄)алкілC(OH)₂, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілSO₂, (C₁-C₄)алкілSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)NH-, ((C₁-C₄)алкіл)((C₁-C₄)алкіл)NC(O)-, (C₁-C₄)алкілOC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)N(C₁-C₄)алкіл-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілC(O)NH-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілSO₂(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, гідроксі(C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-C(O)-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкіл-NHC(O)-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкокси-, 3-6-членний циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероарил-C(O)NH,

де зазначені 3-6-членний циклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкіл та 5-6-членний гетероарил за необхідністю заміщені 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу та -(C₁-C₄)алкіл-CN;

а інший з R² та R³ являє собою галоген, ціано або (C₁-C₆)алкіл;

5 R⁴ являє собою фтор, хлор, метил або трифторметил;

R⁵ являє собою H або метил;

A являє собою феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл, де карбонільний фрагмент та L заміщені 1,3 на кільці A;

m дорівнює 0 або m дорівнює 1 та R^A означає (C₁-C₄)алкіл; та

10 L означає O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH, або CH(OH);

B означає за необхідністю заміщений (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл;

15 де зазначений (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл означає незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро та (C₁-C₄)алкілC(O)-;

або фрагмент -L-B означає (C₃-C₆)алкіл, (C₃-C₆)алкокси, галоген(C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)алкеніл або (C₃-C₆)алкенілокси;

20 або її сіль.

2. Сполука або її сіль за п. 1, де:

X означає O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH) або N(CH₃);

Y означає CH₂ або CH₂CH₂;

Z¹ означає N, CH або CR¹;

25 Z² означає CH або CR²;

Z³ означає N, CH або CR³;

Z⁴ означає CH або CR⁴;

R¹ означає фтор або метил;

30 один з R² та R³ означає галоген, ціано, (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, гідроксил, B(OH)₂, -COOH, галоген(C₁-C₄)алкілC(OH)₂-, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілSO₂-, (C₁-C₄)алкілSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)NH-, ((C₁-C₄)алкіл)((C₁-C₄)алкіл)NC(O)-, (C₁-C₄)алкілOC(O)-, (C₁-C₄)алкілC(O)N(C₁-C₄)алкіл-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілC(O)NH-, (C₁-C₄)алкокси(C₂-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілSO₂(C₂-C₄)алкілNHC(O)-, (C₁-C₄)алкілNHC(O)NH-, (C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, гідроксі(C₁-C₄)алкілOC(O)NH-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-C(O)-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкіл-NHC(O)-, 5-6-членний гетероциклоалкіл-(C₁-C₄)алкокси-, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероарил-C(O)NH,

40 де зазначені 5-6-членний гетероциклоалкіл та 5-6-членний гетероарил за необхідністю заміщені 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає (C₁-C₄)алкіл та -(C₁-C₄)алкіл-CN;

а інший з R² та R³ означає галоген або (C₁-C₆)алкіл;

R⁴ означає фтор, хлор або метил;

R⁵ означає H або метил;

45 A означає феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл, де карбонільний фрагмент та L заміщені 1,3 на кільці A;

m дорівнює 0 або m дорівнює 1 та R^A означає (C₁-C₄)алкіл; та

L означає O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH або CH(OH);

50 B означає за необхідністю заміщений (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл;

де зазначений (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероциклоалкіл означає незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нітро та (C₁-C₄)алкілC(O)-;

55 або фрагмент -L-B означає (C₃-C₆)алкіл, (C₃-C₆)алкокси, галоген(C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)алкені- або (C₃-C₆)алкенілокси.

3. Сполука або її сіль за п. 1 або 2, де X означає O.

4. Сполука або її сіль за п. 1 або 2, де X означає CH₂.

5. Сполука або її сіль за п. 1 або 2, де X означає NH.

60 6. Сполука або її сіль за будь-яким за пп. 1-5, де Y означає CH₂.

7. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-6, де:

кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 означає CH;

Z^1 означає CR^1 та кожен з Z^2 , Z^3 та Z^4 означає CH;

кожен з Z^1 , Z^2 та Z^4 означає CH та Z^3 означає CR^3 ;

5 кожен з Z^1 , Z^3 та Z^4 означає CH та Z^2 означає CR^2 ;

кожен з Z^1 , Z^2 та Z^3 означає CH та Z^4 означає CR^4 ;

Z^1 та Z^2 означають CH, Z^3 означає CR^3 та Z^4 означає CR^4 ;

Z^1 та Z^4 означають CH, Z^2 означає CR^2 та Z^3 означає CR^3 ;

Z^1 та Z^3 означають CH, Z^2 означає CR^2 та Z^4 означає CR^4 ;

10 Z^1 означає CH, Z^2 означає CR^2 , Z^3 означає CR^3 та Z^4 означає CR^4 ;

обидва з Z^1 та Z^3 означають N, Z^2 означає CH та Z^4 означає CH або CR^4 ;

обидва з Z^1 та Z^3 означають N, Z^2 означає CH або CR^2 та Z^4 означає CH;

Z^1 означає N, Z^2 означає CR^2 та Z^3 та Z^4 означають CH; або

Z^3 означає N та Z^2 , Z^3 та Z^4 означають CH.

15 8. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-6, де Z^1 та Z^3 означають CH, Z^2 означає CR^2 та Z^4 означає CR^4 .

9. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-6, де кожен з Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 означає CH.

10. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-9, де R^3 означає галоген, (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $B(OH)_2$, $-COOH$, (C_1-C_4) алкіл SO_2- , (C_1-C_4) алкіл $SO_2NHC(O)-$, (C_1-C_4) алкіл $C(O)NH-$, $((C_1-C_4)$ алкіл) $((C_1-C_4)$ алкіл) $NC(O)-$, (C_1-C_4) алкіл $OC(O)-$, (C_1-C_4) алкіл $C(O)N((C_1-C_4)$ алкіл)-, (C_1-C_4) алкокси (C_2-C_4) алкіл $NHC(O)NH-$, (C_1-C_4) алкіл $SO_2(C_2-C_4)$ алкіл $NHC(O)-$, (C_1-C_4) алкіл $NHC(O)NH-$, (C_1-C_4) алкіл $OC(O)NH-$, гідроксі (C_1-C_4) алкіл $OC(O)NH-$, 5-6-членний гетероциклоалкіл- $C(O)-$, 5-6-членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкіл- $NHC(O)-$, 5-6-членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкокси-, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероарил- $C(O)NH$,
20 де зазначені 5-6-членний гетероциклоалкіл та 5-6-членний гетероарил за необхідністю заміщені (C_1-C_3) алкілом або $-(C_1-C_3)$ алкіл-CN.

11. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-10, де R^2 означає галоген, ціано, (C_1-C_6) алкіл, гідроксил, $B(OH)_2$, $-COOH$, галоген (C_1-C_4) алкіл $C(OH)_2-$, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкокси або 5-6-членний гетероарил, де зазначений 5-6-членний гетероарил за необхідністю заміщений (C_1-C_3) алкілем замінником.
30

12. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-10, де R^2 означає фтор, хлор, бром, $-CN$, $-CH_3$, $-OH$, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2-$, $CH_3OCH_2CH_2O-$, 5H-тетразол-5-іл, піразол-3-іл або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл.

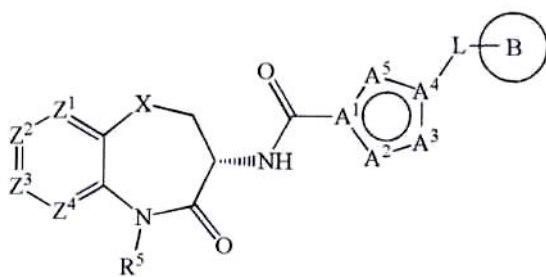
13. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-12, де:

35 А означає фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл або оксадіазоліл; чи

А означає піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл або тетразоліл; чи

А означає піперидиніл, піролідиніл, феніл або піридил.

14. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-13, що відповідає формулі (II):



, (II)

40 де кожен з A^1 та A^4 означає C, та кожен з A^2 , A^3 та A^5 незалежно вибраний з N та NH для утворення триазолільного кільцевого фрагмента.

15. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-14, де L означає CH_2 .

16. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-15, де:

45 В означає за необхідністю заміщений піразоліл, тієніл, піридиніл, оксопіридил, піримідиніл, ізоксазоліл, морфолініл або тетрагідрофураніл, де піразоліл, тієніл, піридиніл, оксопіридил, піримідиніл, ізоксазоліл, морфолініл або тетрагідрофураніл за необхідністю заміщені одним або двома незалежно вибраними (C_1-C_4) алкільними замінниками; або

В означає незаміщений (C_3-C_6) циклоалкіл або феніл; або

50 В означає феніл, заміщений 1 або 2 замінниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_4) алкілу, галоген (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, нітро та (C_1-C_4) алкіл $C(O)-$.

17. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-15, де В означає незаміщений феніл.

18. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-15, де В означає феніл, заміщений 1 або 2 фтористими замісниками.

19. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-14, де -L-B означає (C₃-C₆)алкіл, (C₃-C₆)алкокси або (C₃-C₅)алкенілокси.

20. Сполука або її сіль за п. 1, де:

X означає O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂ або N(CH₃);

Y означає CH₂ або CH₂CH₂;

кожен з Z¹, Z², Z³ та Z⁴ означає CH; або Z¹ означає CR¹ та кожен з Z², Z³ та Z⁴ означає CH; або кожен з Z¹, Z² та Z⁴ означає CH та Z³ означає CR³; або кожен з Z¹, Z³ та Z⁴ означає CH та Z² означає CR²; або кожен з Z¹, Z² та Z³ означає CH та Z⁴ означає CR⁴; або Z¹ та Z³ означають CH, Z² означає CR² та Z⁴ означає CR⁴; або обидва з Z¹ та Z³ означають N, Z² означає CH та Z⁴ означає CH або CR⁴; або Z¹ означає N, Z² означає CR⁴ та Z³ та Z⁴ означають CH; або Z³ означає N та Z², Z³ та Z⁴ означають CH;

R¹ означає метил,

R² означає фтор, хлор, бром, -CN, -CH₃, OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂, CH₃OCH₂CH₂O-, 5H-тетразол-5-іл, піразол-3-іл або 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл;

R³ означає фтор, хлор, бром, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, морфолін-4-іл-CO-, піролідін-1-іл-CH₂CH₂NHC(O)-, тетрагідрофуран-2-іл-CH₂O-, піролідін-1-іл-CH₂CH₂O-, тетразол-5-іл, 1-(2-ціаноетил)-тетразол-5-іл, піразол-1-іл, піразол-3-іл, 1-метилпіразол-3-іл, 1-метилпірол-4-іл-C(O)NH-, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл або 5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл;

R⁴ означає фтор, хлор, метил або трифторметил;

R⁵ означає H або метил;

A означає фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, тетразоліл, піперидиніл, піролідиніл, феніл або піридил;

m дорівнює 0 або m дорівнює 1 та R^A означає метил;

L означає O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃) або CH(OH); i

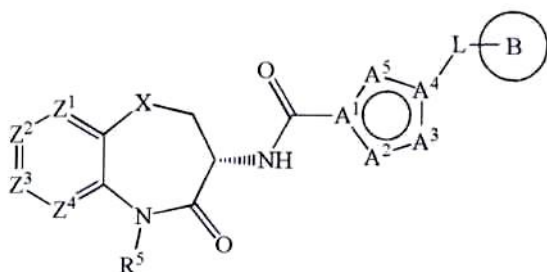
B означає тієн-2-іл, 5-метилтієн-2-іл, піразол-1-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-метилпіразол-1-іл, 3,5-диметилізоксазол-4-іл, тетрагідрофуран-2-іл, морфолін-4-іл, піридин-2-іл, 2-оксопіридин-1-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, циклопентил, циклогексил, феніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-йодофеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-хлорфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл або 4-метоксифеніл;

або -L-B означає -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ або -CH₂CH₂CH(CH₃)₂.

21. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-8 або 10-20, де R⁴ означає фтор.

22. Сполука або її сіль за п. 20, де X означає O або CH₂; Y означає CH₂; кожен з Z¹, Z² та Z⁴ означає CH та Z³ означає CR³; або кожен з Z¹, Z³ та Z⁴ означають CH та Z² означає CR²; або кожен з Z¹, Z² та Z³ означає CH та Z⁴ означає CR⁴; або Z¹ та Z³ означають CH, Z² означає CR² та Z⁴ означає CR⁴; R² означає фтор, хлор, бром або -CH₃; R³ означає 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл; R⁴ означає фтор; R⁵ означає H або метил; A означає триазоліл; m дорівнює 0; L означає CH₂; та B означає циклопентил або феніл.

23. Сполука або її сіль за п. 20, що відповідає формулі (II):



, (II)

де:

X означає O;

Z¹ та Z³ означають CH, Z² означає CR² та Z⁴ означає CR⁴;

R² означає фтор, хлор, бром або -CH₃;

R⁴ означає фтор;

R⁵ означає H або метил;

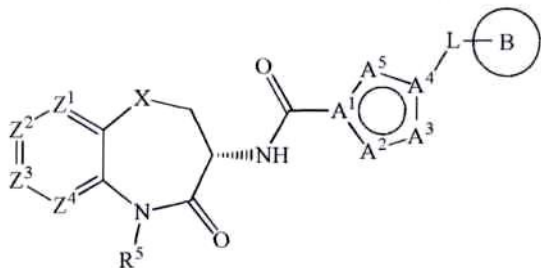
L означає CH₂;

B означає незаміщений феніл;

кожен з A¹ та A⁴ означає C, та кожен з A², A³ та A⁵ незалежно вибраний з N та NH для утворення триазолільного кільцевого компонента.

24. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-8 або 10-23, де R² означає фтор.

25. Сполука або її сіль за п. 20, що відповідає формулі (II):



, (II)

де:

X означає NH;

10 Y означає CH₂;

кожен з Z¹, Z², Z³ та Z⁴ означає CH;

R⁵ означає H або метил;

L означає CH₂;

15 B означає феніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-йодифеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-хлорфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл або 4-метоксифеніл; та кожен з A¹ та A⁴ означає C, та кожен з A², A³ та A⁵ незалежно вибраний з N та NH для утворення триазолільного кільцевого фрагмента.

20 26. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-25, де сіль являє собою фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки.

27. Фармацевтична композиція, що включає сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 26 та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.

28. Сполука, що являє собою:

25 (R)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

(R)-5-бензил-N-(5-метил-1,1-діоксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

5-бензил-N-((1S,3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

30 5-бензил-N-((1R,3R)-5-метил-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піперидин-1-карбоксамід;

35 (S)-5-бензил-N-(8-(2-метоксіетоксі)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

5-бензил-N-(5-метил-1,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

5-бензил-N-(1-гідрокси-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

40 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

(S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-N-(метилсульфоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід;

(S)-5-бензил-N-(7-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

45 (S)-5-бензил-N-(7-(3-ізопропілуреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

(S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-піразол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

50 (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбонову кислоту;

- (S)-N-(7-ацетамідо-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-(3-(5-бензил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-7-іл)боронову кислоту;
 5 (S)-(3-(3-бензил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-8-іл)боронову кислоту;
 (S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(4-метилбензил)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 10 (S)-3-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(8-гідроксі-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 15 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1Н-піразол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1Н-піразол-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 20 (S)-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-3-(4-метилбензил)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-3-бензил-N-(8-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-3-(2-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 25 (S)-3-(3-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 30 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-8-(2-(піролідін-1-іл)етокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 5-бензил-N-((3S)-2-оксо-8-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 35 (S)-1-(4-метилбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-3-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 40 (S)-1-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-4-карбоксамід;
 45 (S)-3-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 50 (S)-5-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-2-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-2Н-тетразол-5-карбоксамід;
 (S)-2-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-2Н-тетразол-5-карбоксамід;
 55 (S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1Н-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 60 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензо[b]азепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;

- (S)-5-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 5 (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 10 (S)-5-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 15 (S)-5-бензил-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 20 (S)-N-(8-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 25 (S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(8-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 30 (S)-5-бензил-N-(8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 35 (S)-5-бензил-N-(6-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(9-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід;
 40 (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-N-(2-(піролідін-1-іл)етил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[2,3-b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 45 5-(гідрокси(феніл)метил)-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-метоксі-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(метилсульфоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 50 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[4,3-b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5,6-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 55 (S)-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-N,N,5-триметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;

- (S)-метил-3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-карбоксилат;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 5 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 10 (S)-1-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 15 (S)-5-бензил-N-(7-(1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 20 (S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 25 (S)-5-бензил-N-(6-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(7-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 30 (S)-N-(6-фтор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід;
 (S)-3-(метил(феніл)аміно)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід;
 35 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-феноксibenзамід;
 3-бензил-N-((S)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піперидин-1-карбоксамід;
 40 (S)-5-(4-хлорбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 45 3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піролідин-1-карбоксамід;
 3-бензил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)піролідин-1-карбоксамід;
 50 N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-феноксипіролідин-1-карбоксамід;
 (S)-1-((1H-піразол-1-іл)метил)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-5-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 55 (S)-3-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-5-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід;

- [illegible]

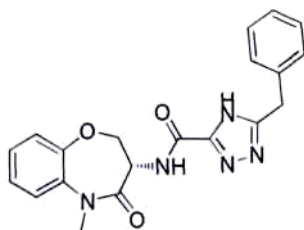
- (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 5 (S)-2-(2,5-дифторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід;
 (S)-2-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2H-тетразол-5-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;
 10 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;
 (S)-3-бензил-N-(4-хлор-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-3-бензил-N-(4-хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід;
 15 (S)-1-(3-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід;
 20 (S)-3-бензил-N-(6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-3-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 25 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(дифтор(феніл)метил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 30 (S)-5-(дифтор(феніл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(3-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 35 5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 40 (S)-5-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 45 (S)-5-бензил-N-(7-ціано-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-тетразол-5-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-7-(1H-піразол-4-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 50 5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-7-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 55 (S)-1-бензил-N-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 N-[(3S)-7-дейтеріо-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін-3-іл]-5-(фенілметил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (R)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 60 (S)-3-бутоксі-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід;

- (S)-5-(4-метоксибензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід;
 (R)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)-3-феноксibenзамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 5 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пентил-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-(2-йодобензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 10 (S)-3-(4-метоксифенетил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-5-карбоксамід;
 (S)-5-ізобутил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-ізобутил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 15 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пропіл-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
 20 (S)-3-(алілокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід;
 (S)-3-бутоксi-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-6-феноксипіколінамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-фенетил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 25 (S)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-3-фенетил-1H-піразол-5-карбоксамід;
 (S)-1-метил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(феноксиметил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 30 (S)-5-(2-фторбензил)-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(2-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[b][1,4]оксазоцин-4-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 35 (S)-5-((метил(феніл)аміно)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 40 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(2-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)оксазол-4-карбоксамід;
 45 5-метил-N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 50 (S)-5-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(3-фторбензил)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід;
 55 (S)-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-(3-фторбензил)-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;

- (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-метилбензил)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 5 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 10 (S)-1-(3-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 15 (S)-1-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 (S)-1-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(7-хлор-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 20 (S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-феноксibenзамід;
 (S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-пентил-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(феніламіно)бензамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-феноксифуран-2-карбоксамід;
 25 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(піридин-2-ілокси)бензамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(морфолінометил)бензамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(3-трифторметил)феноксibenзамід;
 30 (S)-3-(циклопентилокси)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)бензамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-2-феноксізонікотинамід;
 (S)-5-(4-бромфеноксibenзамід)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід;
 35 (S)-5-((4-метил-1H-піразол-1-іл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)фуран-2-карбоксамід;
 (S)-5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіофен-2-карбоксамід;
 40 (S)-2-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіазол-4-карбоксамід;
 (S)-2-(4-бромбензил)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)тіазол-4-карбоксамід;
 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-3-(p-толілокси)бензамід;
 45 ((S)-5-(циклогексилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(1-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 50 (S)-N-(1,5-диметил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 55 (S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((5-метилтіофен-2-іл)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(8-метокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(3-фторбензил)-N-(8-метокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 60

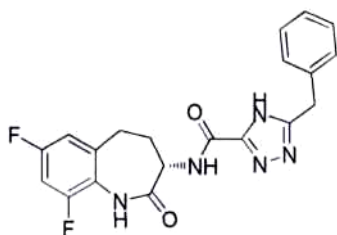
- (S)-5-бензил-N-(6,8-дифтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-іопентил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 5 (S)-5-бензил-N-(5-метил-8-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 5-бензил-N-((3R)-1-оксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- (R)-5-бензил-N-(1,1-діоксидо-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]тіазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- 10 (S)-метил(3-(5-бензилізоксазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)карбамат;
- (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1-метил-1H-піразол-4-карбоксамідо)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- 15 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(N-метилацетаміно)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(7-(3-метоксипропанаміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- 5-бензил-N-(7-(1H-піразол-4-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 20 (S)-5-бензил-N-(7-(3-етилуреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(7-(3-(2-метоксіетил)уреїдо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- 25 (S)-5-бензил-N-(7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(2,5-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-b][1,4]діазепін-7-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(8-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 30 (S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 5-бензил-N-(7-(1H-піразол-4-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 35 (S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(2-фторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(8-(диформетокси)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 40 (S)-1-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(8-циклопропіл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 45 (S)-N-(7-ціано-5,8-диметил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(4-метилбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(6-хлор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 50 (S)-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-фенетил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(7-(диформетокси)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 55 (S)-5-(2-циклопентилетил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-N-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(циклопентилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- (S)-5-бензил-N-(5,8-диметил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- 60

- N-((S)-6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(5,8-диметил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 5 (S)-5-бензил-N-(9-фтор-7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(7,9-дифтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(9-фтор-7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b][1,4]діазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 10 (S)-5-(2,6-дифторбензил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 15 (S)-5-(2,3-дифторбензил)-N-(6-фтор-8-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(9-фтор-8-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 20 (S)-N-(5-метил-7-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід;
 (S)-5-бензил-N-(8-метокси-5-метил-7-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 25 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 ((S)-5-(циклопентилметил)-N-(5-метил-7-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(піридин-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 30 (S)-5-бензил-N-(6,8-дифтор-7-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 (S)-N-(7-хлор-9-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-5-(циклопентилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 35 N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((S)-1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або
 N-((S)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-((R)-1-фенілетил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 40 29. Сполука, яка являє собою



або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 29, яка являє собою (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його таутомер.
 45 31. Сполука або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 30, що забезпечує спектр порошкової рентгенівської дифракції (PXRD) відповідно до Фіг. 7, що має кути дифракції 5,70, 8,46, 11,46, 16,36, 17,10, 19,82, 21,63, 22,03, 23,11, 23,75, 24,35 та 24,94 (°2θ).
 32. Сполука, що відповідає формулі:



або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 32, яка являє собою (S)-5-бензил-N-(7,9-дифтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або його таутомер.

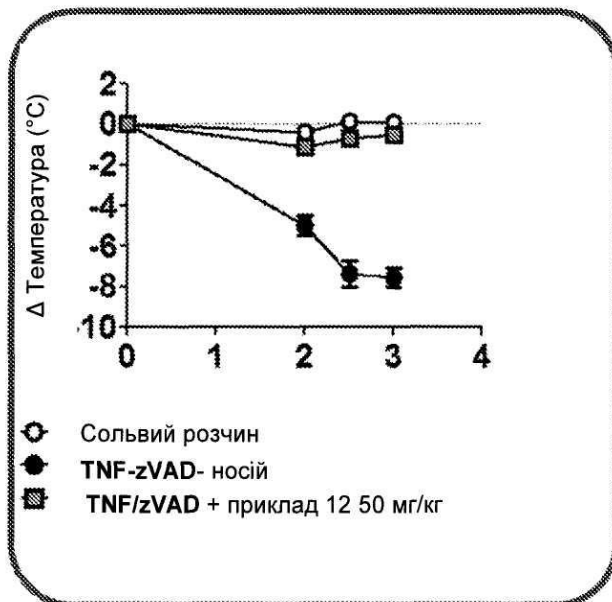
34. Фармацевтична композиція, що включає сполуку або її таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 28-33 та один або більше фармацевтично прийнятих наповнювачів.

35. Спосіб лікування кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятої солі за п. 26 або сполуки або її таутомеру, або її фармацевтично прийнятої солі за будь-яким з пп. 28-33 людині, що потребує такого лікування,

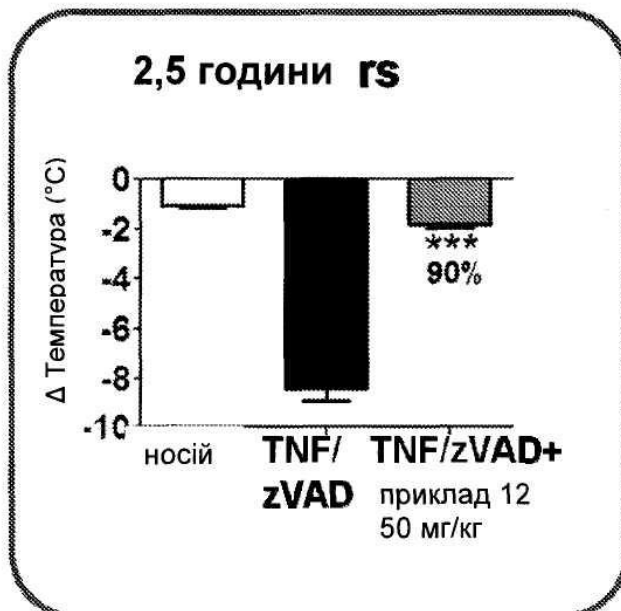
де захворювання або розлад вибраний із групи, що складається з хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, псоріазу, відшарування сітківки, пігментної дистрофії сітківки, дегенерації жовтої плями, запалення підшлункової залози, atopічного дерматиту, ревматоїдного артриту, спондилоартриту, подагри, SOJIA, псоріазного артриту, системного червоного вовчака, синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому, васкуліту, остеоартриту, безалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, автоімунного гепатиту, автоімунних захворювань печінки і жовчних шляхів, первинного склерозуючого холангіту, ацетамінофенової токсичності, гепатотоксичності, пошкодження/ураження нирок, пов'язаних з нефритом, трансплантатом нирки, хірургічною операцією, введенням нефротоксичних препаратів, гострого пошкодження нирок (AKI), целиакії, автоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (автоімунної ITP), відторгнення трансплантата, ішемічного реперфузійного пошкодження твердих органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу, інсульту, інфаркту міокарда, атеросклерозу, хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу (ALS), алергічних захворювань, астми, atopічного дерматиту, розсіяного склерозу, діабету типу I, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, гарячкового синдрому, асоційованого з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом, хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), періодичного синдрому, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту NEMO (синдрому дефіциту гена незамінного модулятора NF-каппа-B), дефіциту напівокисленої убіквітин-лігази-1 IRP2), синдрому дефіциту білкового комплексу ШВАС (лінійного комплексу лігази-убіквітину), гематологічних злоякісних новоутворень, злоякісних новоутворень твердих органів, бактеріальних інфекцій, вірусних інфекцій, туберкульозу, грипу, захворювань лізосомального накопичення, хвороби Гоші, GM2-гангліозидозу, альфа-манозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, GM1-гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення сілової кислоти у дітей, недостатності гексозамінідази A у дітей, хвороби Краббе, недостатності кислоти лізосомної ліпази, метахроматичної лейкодистрофії, мукополісахаридози, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка, воскоподібних ліпофусцинозів нейронів, хвороби Помпі, пікнодізостозу, хвороби Сандгоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілової кислоти, хвороби Тея-Сакса, хвороби Вольмана; або для усунення пошкодження або ураження тканин головного мозку після ішемічного ураження головного мозку або травматичного пошкодження головного мозку, або для усунення травми або пошкодження тканини серця після інфаркту міокарда, або для усунення пошкодження або ураження тканини головного мозку, асоційованого із хворобою Хантінгтона, хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона, або для усунення пошкодження або ураження тканини печінки, асоційованого з безалкогольним стеатогепатитом, алкогольним стеатогепатитом, автоімунним гепатитом, автоімунними захворюваннями печінки і жовчних шляхів або первинним склерозуючим холангітом, для усунення пошкодження або ураження тканини печінки, асоційованого із введенням надмірної дози ацетамінофену, або для усунення пошкодження або ураження

ниркової тканини в результаті трансплантата нирки або введення нефротоксичних препаратів або речовин.

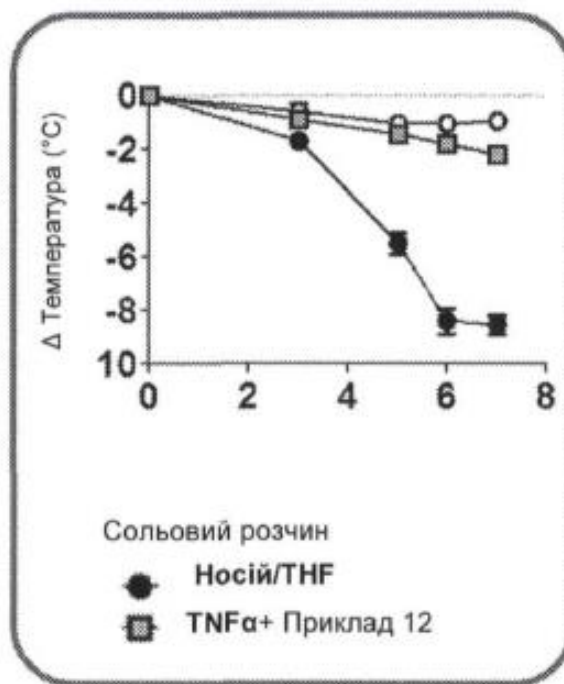
36. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 26 або сполуки або її таутомеру або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 28-33 для лікування кіназа RIP1-опосередкованого захворювання або розладу, де захворювання або розлад вибрано з групи, що включає хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, псоріаз, ревматоїдний артрит, спондилоартрит, SOJIA, псоріазний артрит, остеоартрит, ішемічне реперфузійне пошкодження твердих органів, сепсис, синдром системної запальної реакції, множинний склероз або злоякісні новоутворення твердих органів.



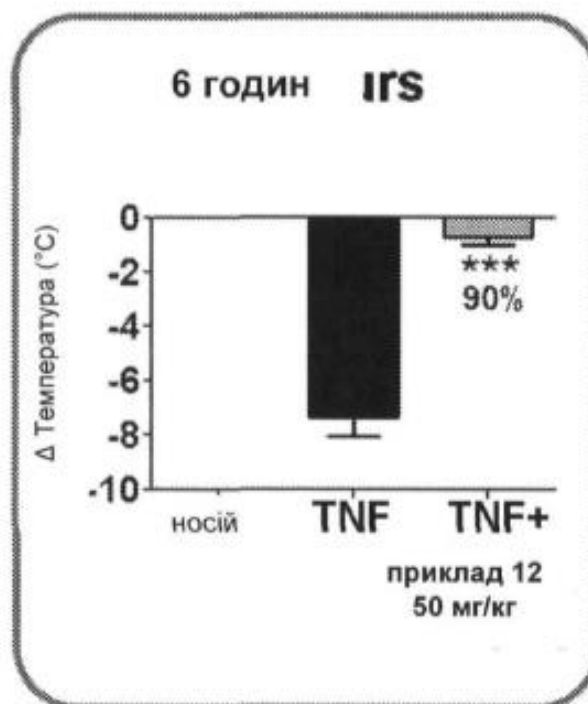
ФІГ. 1А



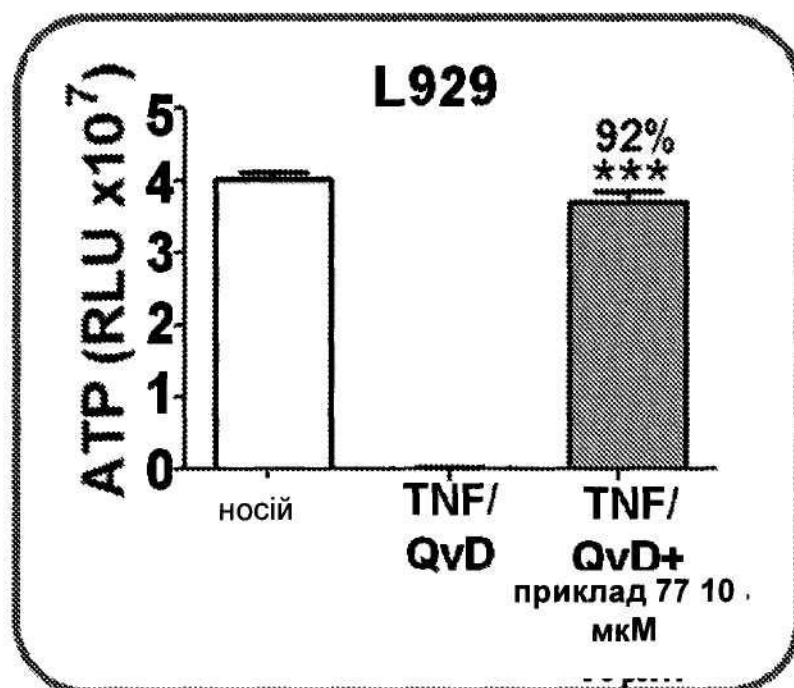
ФІГ. 1В



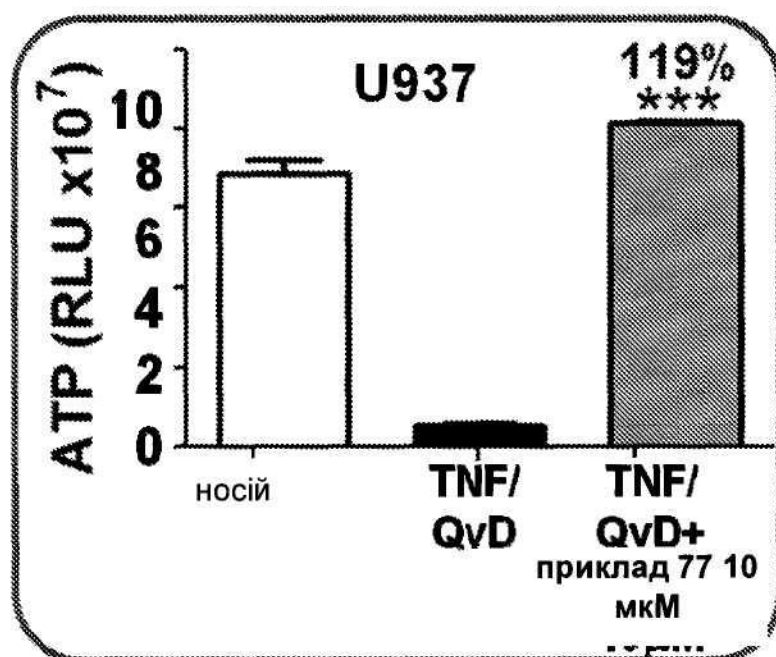
Фіг. 2А



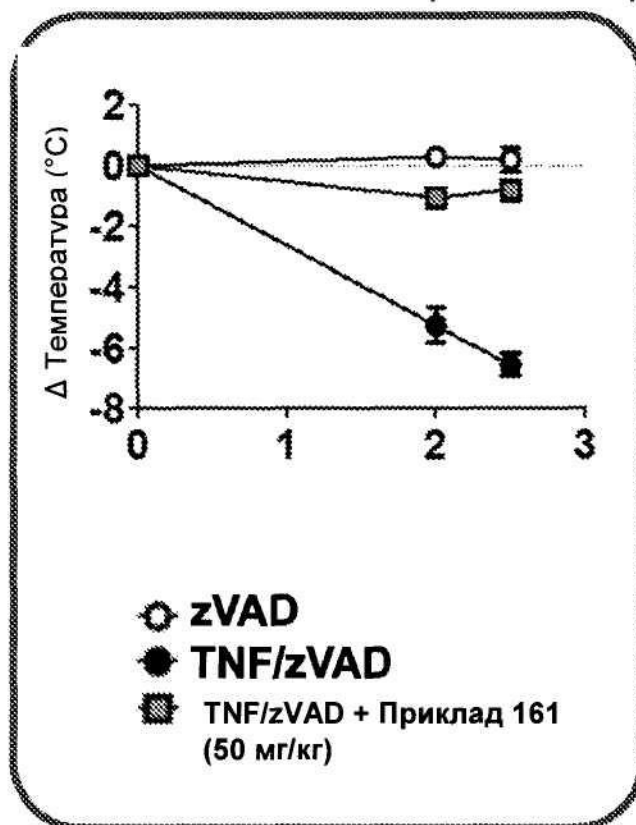
ФІГ. 2В



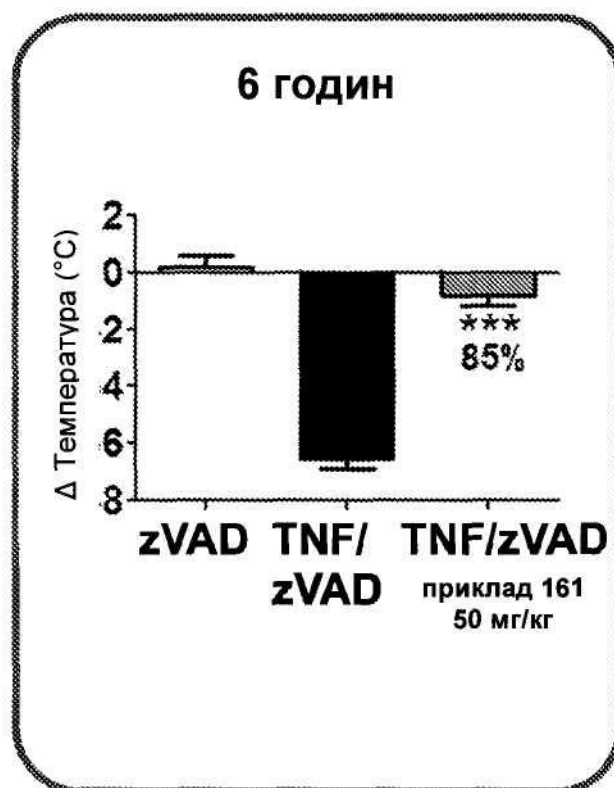
ФІГ. 3А



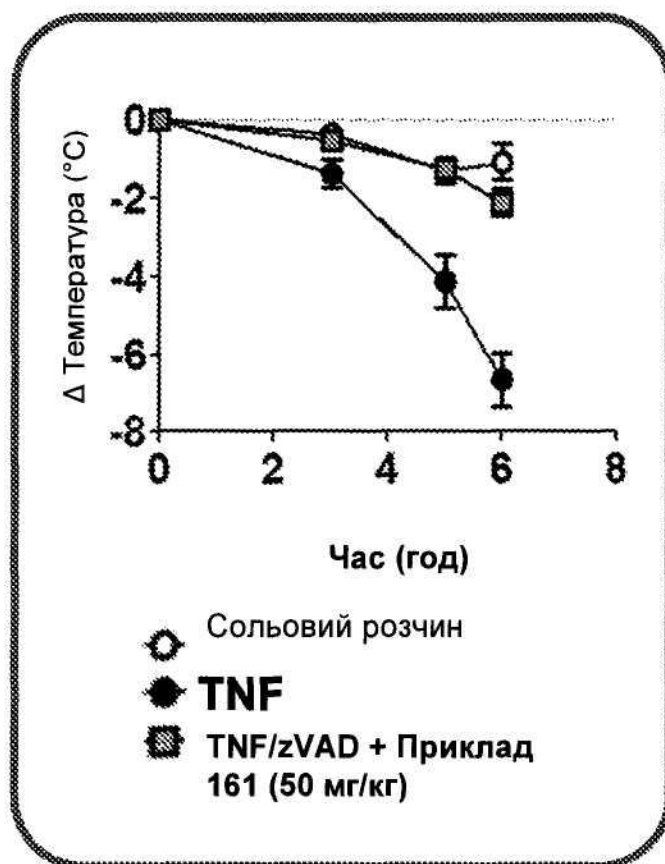
ФІГ. 3В



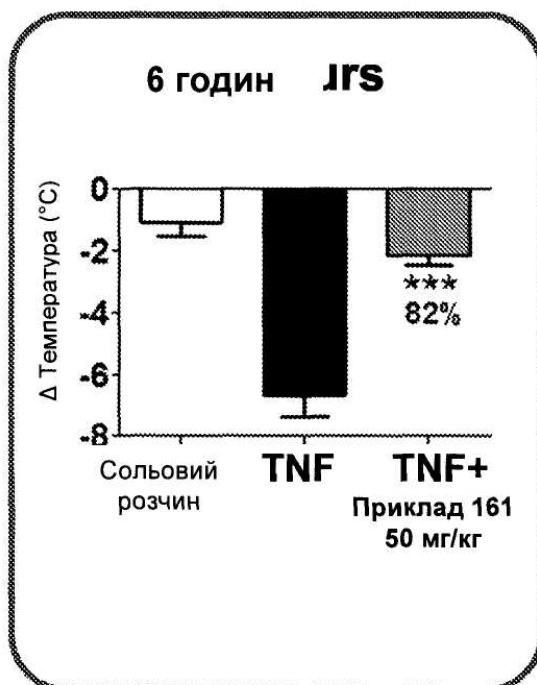
ФІГ. 4А



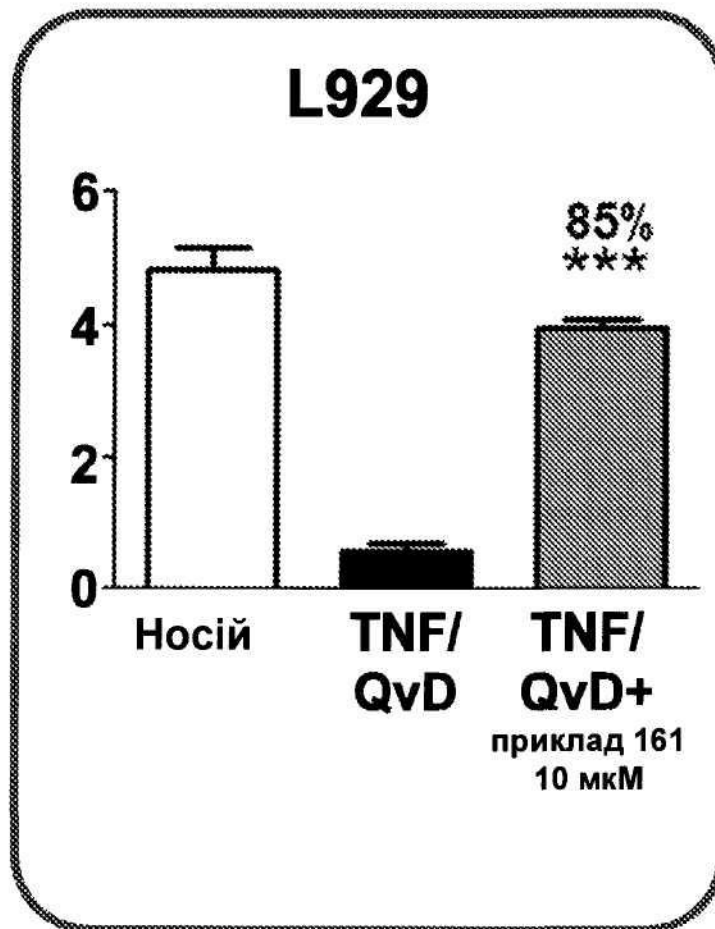
ФІГ. 4В



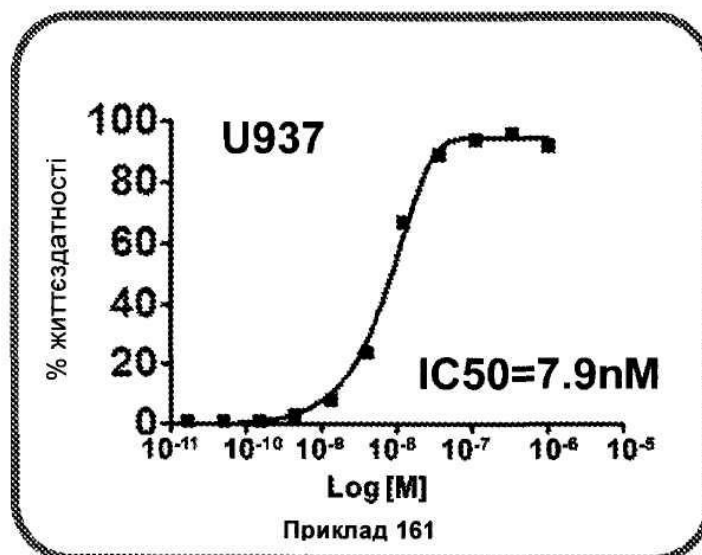
ФІГ. 5А



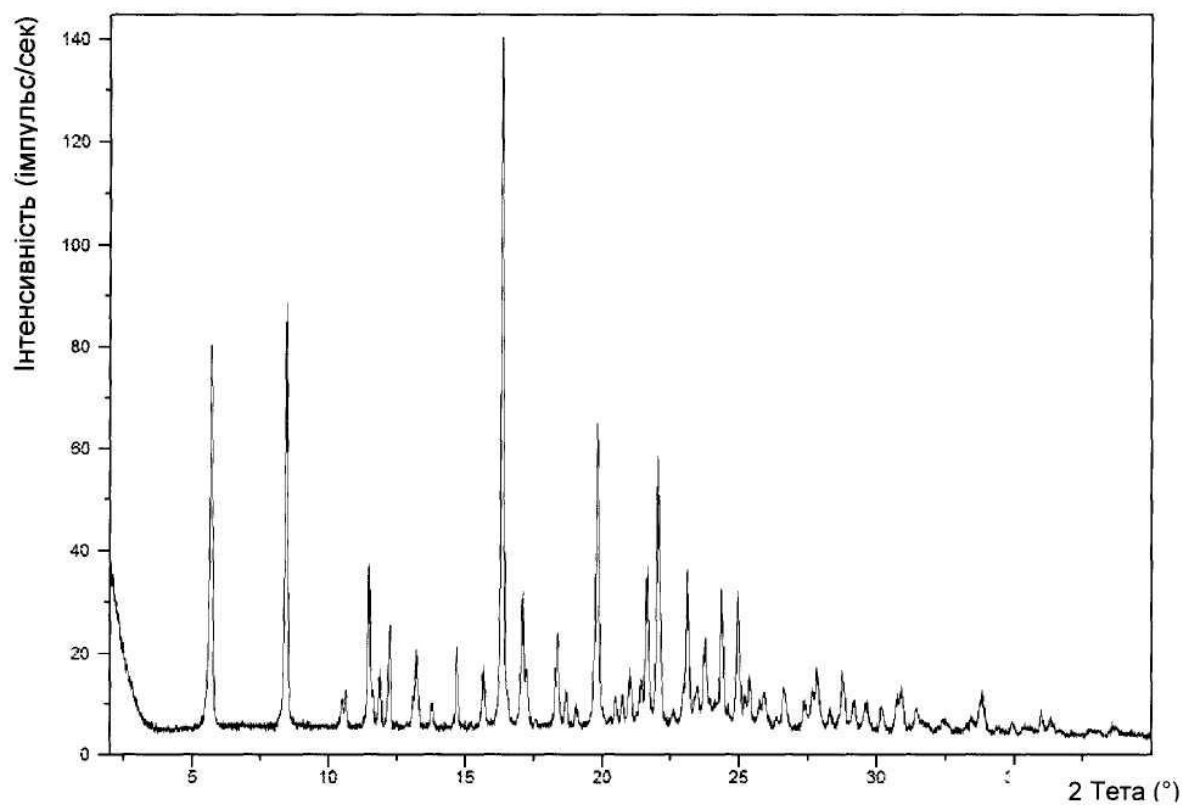
ФІГ. 5В



ФІГ. 6А



ФІГ. 6В



ФІГ. 7

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601